

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Disfunción tiroidea en pacientes ancianos hospitalizados en geriatría:

prevalencia, etiología, morbi-mortalidad y seguimiento a corto y largo plazo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Angélica Muñoz Pascual

Director

José Manuel Ribera Casado

Madrid, 2015



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL:

**DISFUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES
ANCIANOS HOSPITALIZADOS EN GERIATRÍA:
PREVALENCIA, ETIOLOGÍA, MORBI-
MORTALIDAD Y SEGUIMIENTO A CORTO Y
LARGO PLAZO**

**Presentada por Angélica Muñoz Pascual para
optar al grado de
doctor por la Universidad Complutense de Madrid
Dirigida por:
José Manuel Ribera Casado**



El que suscribe, Dr. D. José Manuel Ribera Casado, Catedrático Emérito de Geriátría del Departamento de Medicina, de la Universidad Complutense de Madrid certifica:

Que el presente trabajo para optar al título de Doctor, ha sido elaborado por D^a Angélica Muñoz Pascual, cuyo título es “Disfunción tiroidea en pacientes ancianos hospitalizados en Geriátría: prevalencia, etiología, morbi-mortalidad y seguimiento a corto y largo plazo”, ha sido realizado bajo su dirección y supervisión, y reúne todos los requisitos para su evaluación.

Madrid, a 17 de noviembre del 2014

FDO: Dr. José Manuel Ribera Casado

“A mi gran familia, mis padres, hermanos, abuelos, tíos, primos y todos
mis amigos que han llenado y llenan mi vida de alegrías”

AGRADECIMIENTOS

“Todo parece imposible hasta que se consigue”, esta frase me ha ido acompañando en los últimos meses y al igual que todos los ánimos de mis familiares y amigos más queridos, para no desistir en el empeño de finalizar este trabajo.

Quiero agradecer al Dr. Ribera, la persona que sin duda más admiro en el mundo de la Geriátría. Sin su ayuda hubiera sido imposible presentar esta tesis, gracias por confiar en mí, por todo el tiempo que me ha dedicado de forma incondicional, y por su disponibilidad y cercanía.

Gracias al Dr. Iglesias, por sus grandes proyectos, por la oportunidad que me brindó cuando llegué al Hospital de Segovia y por todo su empeño en encauzarnos en la investigación.

Al Dr. Prado, mi jefe y mi gran maestro, por las lecciones que me da día a día, por motivarme y escucharme en los momentos de debilidad.

A mis admirados compañeros, en especial a la Dra. Guerrero y al Dr. Heras, símbolos de bondad, por todas sus sesiones psicológicas y estar siempre conmigo.

A todas las enfermeras de Geriátría, a las que están ahora y a las que nos han dejado, pero que colaboraron en las extracciones y recogida de datos clínicos.

A mi secretaria y a su jefa, por facilitarme todos y cada uno de los artículos que he necesitado para la revisión bibliográfica de esta tesis.

A todos mis amigos y compañeros que de un modo u otro me han ayudado en los últimos años. En especial a mi segunda gran familia.

A mis padres, mis hermanos y mi abuela por todo el tiempo que les he robado y les robo, desde que empecé con mi sueño de ser médico. A mi tía Esther por estar siempre en los momentos más difíciles al pie del cañón y a mi tía Lola por darme esperanza e ilusión.

Y a todos los pacientes y familias que han participado desinteresadamente, haciendo posible este estudio.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
---------------------	----------

ABREVIATURAS	11
---------------------------	-----------

INTRODUCCIÓN.....	15
--------------------------	-----------

ACTUALIZACIÓN	19
----------------------------	-----------

1. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LOS ANCIANOS.....	21
--	-----------

2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y ESTRUCTURALES DE LA GLÁNDULA TIROIDEA EN EL ANCIANO.....	24
---	-----------

2.1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL TIROIDES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO.....	24
---	-----------

2.2. CAMBIOS ESTRUCTURALES DEL TIROIDES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO.....	27
--	-----------

3. TIPOS DE DISFUNCIÓN TIROIDEA	28
--	-----------

3.1. HIPOTIROIDISMO FRANCO	28
---	-----------

3.1.1. PREVALENCIA.....	28
-------------------------	----

3.1.2. ETIOLOGÍA	29
------------------------	----

3.1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA	31
-----------------------------------	----

3.1.4. DIAGNÓSTICO.....	33
-------------------------	----

3.1.5. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES	34
---	----

3.2. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	37
---	-----------

3.2.1. PREVALENCIA.....	37
-------------------------	----

3.2.2. ETIOLOGÍA	37
------------------------	----

3.2.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA	38
-----------------------------------	----

3.2.4. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES	40
---	----

3.3. HIPERTIROIDISMO FRANCO	40
3.3.1. PREVALENCIA.....	41
3.3.2. ETIOLOGÍA	41
3.3.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA	43
3.3.4. DIAGNÓSTICO.....	45
3.3.5. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES	46
3.4. HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO	49
3.4.1. PREVALENCIA.....	49
3.4.2. ETIOLOGÍA	50
3.4.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA	51
3.4.4. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES	51
3.5. SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO.....	52
3.5.1. PREVALENCIA.....	52
3.5.2. ETIOLOGÍA	53
3.5.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA	56
3.5.4. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES	56
4. INTERVALOS DE REFERENCIA DE LA TSH	58
5. ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN EL ANCIANO.....	60
6. COMORBILIDAD ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN TIROIDEA.....	62
7. MORTALIDAD ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN TIROIDEA	66
8. CRIBAJE DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LOS ANCIANOS.....	68
9. HISTORIA NATURAL DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA EN EL ANCIANO.....	70

APORTACIÓN PERSONAL.....	75
HIPÓTESIS DE TRABAJO	77
OBJETIVOS.....	81
PACIENTES Y MÉTODOS	85
1. SUJETOS DE ESTUDIO	87
2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	89
3. DISEÑO DEL ESTUDIO	90
4. VARIABLES	93
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	98
6. DIFICULTADES Y LIMITACIONES	99
7. ASPECTOS ÉTICOS	100
8. PLAN DE TRABAJO	101
RESULTADOS	103
1. RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSVERSAL	105
1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	105
1.2. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS.....	112
1.3. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA.....	116
1.3.1. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA PREVIA AL INGRESO.....	116
1.3.2. PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA DIAGNOSTICADA DURANTE EL INGRESO.....	118
1.3.3. PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA DIAGNOSTICADA DURANTE EL INGRESO INCLUIDO EL SEE.....	120

1.3.4. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDE TOTAL	122
1.3.5. PREVALENCIA DE LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA.....	124
1.4. ETIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA DE LA MUESTRA.....	126
1.4.1. ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO PREVIO Y DIAGNOSTICADO AL INGRESO.....	126
1.4.2. ETIOLOGÍA DEL HIPERTIROIDISMO PREVIO Y DIAGNOSTICADO AL INGRESO.....	127
1.5. COMORBILIDAD ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN TIROIDEA ENCONTRADA EN LA MUESTRA.....	128
1.5.1. COMORBILIDAD TOTAL DE LA MUESTRA	128
1.5.2. COMORBILIDAD DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EXCLUYENDO EL SEE.....	139
1.5.3. COMORBILIDAD DEL HIPOTIROIDISMO	140
1.5.4. COMORBILIDAD DEL HIPERTIROIDISMO	141
1.5.5. COMORBILIDAD DEL SEE.....	143
1.5.6. VALORACIÓN FUNCIONAL-MENTAL-SOCIAL EN LA DISFUNCIÓN TIROIDEA.....	146
1.5.7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL INGRESO.....	148
1.6. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA.....	150
1.6.1. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y DISFUNCIÓN TIROIDEA.....	150
1.6.2. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y VALORES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	153
1.6.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LA MORTALIDAD	156
2. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO PROSPECTIVO	159
2.1. COMPORTAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL MES TRAS EL ALTA HOSPITALARIA	159
2.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES SEGUIDOS AL MES.....	159
2.1.2. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES SEGUIDOS AL MES.....	162

2.1.3. COMPARATIVA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS AL INGRESO Y AL MES DEL ALTA HOSPITALARIA.....	165
2.1.4. DISTRIBUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL MES.....	170
2.1.5. EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL MES	172
2.1.6. ANÁLISIS BIVARIANTE A CORTO PLAZO	175
2.1.6.1. ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS A CORTO PLAZO.....	175
2.1.6.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS A CORTO PLAZO.....	177
2.1.7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE AL MES.....	182
2.2. COMPORTAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA A LOS 3, 6 Y 12 MESES TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.....	184
2.2.1.COMPARACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS AL INGRESO Y LOS 3, 6 Y 12 MESES DEL ALTA HOSPITALARIA	185
2.2.2. ANÁLISIS DEL RESTO DE PARÁMETROS ANALÍTICOS A LOS 3, 6 Y 12 MESES DEL ALTA HOSPITALARIA.....	191
2.2.3. DISTRIBUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA A LOS 3, 6 Y 12 MESES DEL ALTA HOSPITALARIA.....	194
2.2.4. EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA A LOS 3, 6 Y 12 MESES.....	196
2.2.5. ANÁLISIS BIVARIANTE A LARGO PLAZO	199
2.2.5.1. ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS A LARGO PLAZO.....	199
2.2.5.2. ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS A LARGO PLAZO	201
2.2.6. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE A LARGO PLAZO.	203

DISCUSIÓN.....205

1. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO TRANSVERSAL 207

1.1. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA 207

1.2. AUTOINMUNIDAD TIROIDEA..... 210

1.3. ETIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA.....211

1.4. COMORBILIDAD DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA..... 212

1.5. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA DE LA DISFUNCIÓN
TIROIDEA..... 216

2. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO..... 217

3. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO..... 220

CONCLUSIONES..... 223

1. ESTUDIO TRANSVERSAL 225

2. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO..... 226

3. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO 226

BIBLIOGRAFÍA..... 229

SUMMARY.....259

ANEXOS 271

ANEXO I. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS Y DISEÑO 273

ANEXO II. TESTS Y ESCALAS UTILIZADAS 281

ANEXO III. ÍNDICE DE TABLAS 287

ANEXO IV. ÍNDICE DE FIGURAS 291

ABREVIATURAS

- **ABVD:** Actividades Básicas de la Vida Diaria
- **ACV:** Accidente cerebro-vascular
- **Anti-TG:** Antitiroglobulina
- **Anti-TPO :** Anticuerpos antiperoxidasa
- **APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- **ARA II:**Antagonista de los receptores de la angiotensina II
- **ATT:** Adenoma tiroideo tóxico
- **BMN:** Bocio multinodular normofuncionante
- **BMT:** Bocio multinodular tóxico
- **CPK:** Creatinfosfoquinasa
- **DL:** Dislipemias
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular
- **GI:** Grados de libertad
- **GOT:** Gamma-Glutamiltranspeptidasa
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IAM:** Infarto agudo de miocardio
- **IC95%:** Intervalo de confianza del 95%
- **ICC:** Insuficiencia cardíaca
- **IECAS:** Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad
- **MM:** Mini-Mental
- **NHANES III:** National Health and Nutrition Examination Survey III
- **NYHA:** New York Heart Association

- **pro-BNP:** Péptido Natriurético Atrial
- **rT₃ /rT3:** T₃ inversa
- **SEE:** Síndrome del enfermo eutiroideo
- **T₄ / T4:** Tiroxina
- **T₃ /T3:** Triyodotironina
- **TAS:** Tensión arterial sistólica
- **TAD:** Tensión arterial diastólica
- **TBG:** Tiroglobulina
- **TRH:** Hormona estimulante de la TSH
- **TSH:** Tirotropina
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **UGA:** Unidad Geriátrica de Agudos
- **UME:** Unidad de Media Estancia

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las mejoras sociales y sanitarias, junto con el descenso en la natalidad, han contribuido a que estemos asistiendo a un aumento de la población anciana en los países desarrollados, con un incremento progresivo en la esperanza de vida. En la actualidad, en la Unión Europea los adultos de más de 60 años suponen el 21% de la población y se estima que aumentarán al 33% en el año 2050. Esta situación tiene como consecuencia un importante impacto social, económico y médico (*Salgado et al, 2002 a*).

Con la edad se producen cambios en el organismo y también en el sistema endocrino, por lo que la disfunción tiroidea adquiere un especial interés en los ancianos por razones epidemiológicas, fisiológicas y clínicas (*Chiovato et al, 1997*). Es fundamental resaltar los siguientes puntos:

- La disfunción tiroidea tiene una alta prevalencia en los ancianos.
- Se puede confundir con síntomas y signos propios del proceso normal del envejecimiento, fundamentalmente en los casos de hipofunción tiroidea.
- Las manifestaciones clínicas son diferentes a las ocurridas en los jóvenes, suelen ser más vagas, sutiles y estar enmascaradas por otras enfermedades intercurrentes.
- Es una entidad a tener siempre en cuenta cuando se realiza una valoración geriátrica integral.
- La interpretación de los test de función tiroidea en este grupo de edad en ocasiones es complicado, por el diagnóstico diferencial que hay que realizar, no sólo con los propios cambios del envejecimiento, también con las enfermedades crónicas y agudas que puedan padecer y con la medicación que consumen.

- La alteración tiroidea puede agravar tanto síndromes geriátricos; aumento de la fragilidad, incapacidad funcional, deterioro cognitivo, cuadros confusionales, etc como otras enfermedades metabólicas; la diabetes mellitus (DM) y dislipemias, enfermedades cardiovasculares; la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca, la osteoporosis, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas; los accidentes cerebro-vasculares y demencias, cuadros de desnutrición etc.
- La disfunción tiroidea no sólo se relaciona con la morbilidad en el anciano, también lo hace con la mortalidad y en algunos casos incluso con el aumento de la longevidad.
- El tratamiento de la enfermedad tiroidea merece una especial atención en el anciano porque puede mejorar la sintomatología, pero a su vez incrementar el riesgo de complicaciones si no se realiza de manera adecuada (*Díez, 1998 a; Díez e Ibars, 2005 a*).

Cualquier medida preventiva que se realice en pacientes ancianos tiene como objetivo el retraso o reducción de la morbilidad para mantener la salud y lograr una óptima calidad de vida. En lo que respecta a las disfunciones tiroideas, en especial al hipotiroidismo, hoy en día se ha establecido que son trastornos que se comportan con una importante morbilidad, su prevalencia no es despreciable, pueden detectarse en periodo presintomático y tratarse de forma muy eficaz.

ACTUALIZACIÓN

ACTUALIZACIÓN

1. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LOS ANCIANOS

La disfunción tiroidea, en sus diferentes formas de presentación, afecta a una considerable proporción de la población general. En nuestra población la prevalencia de disfunción tiroidea en ancianos se sitúa entre un 4-13%, dependiendo de las diferentes características de los sujetos estudiados. En la comunidad de Madrid los estudios realizados sobre personas sanas entre 60 y 84 años muestran una prevalencia de disfunción tiroidea del 8,5% (*Díez et al, 2003 b*), para una población mediterránea con media de edad de $44,8 \pm 15,2$ años se ha visto que es del 8,9%. (*Lucas et al, 2010*). En otros estudios sobre ancianos sanos en Cataluña la detección de disfunción de forma ambulatoria asciende al 13% (*Sender et al, 2004*). Esta misma detección en adultos demandantes de un centro de atención primaria en dicha comunidad fue del 4% (*Casas Rodríguez et al, 1990*). Cuando se trata de pacientes ancianos institucionalizados sin enfermedad aguda, discapacidad, enfermedades crónicas graves, ni enfermedad tiroidea conocida, la prevalencia de disfunción tiroidea se sitúa alrededor del 6% (*Ayala et al, 2001*). Por último, el estudio de prevalencia de disfunción tiroidea en la población anciana hospitalizada en nuestro país es similar a la encontrada en la población ambulatoria y se sitúa en 4,44% para los pacientes agudos y en la Unidad de Media Estancia en un 5,69% (*Betancor et al, 2004*). Aunque en algunos estudios en otros países puede llegar hasta el 17% (*Helfand y Crapo, 1990; Gupta et al, 2001*).

La prevalencia del hipotiroidismo en los estudios epidemiológicos realizados en los últimos años oscila entre el 1 y el 7% (*Tunbridge et al, 1977; Sawin et al, 1985 b; Canaris et al, 2000; Hollowell et al, 2002*). Sin embargo, la prevalencia de

hipotiroidismo, tanto clínico como subclínico, en ancianos en el momento del ingreso en una residencia aumentó al 8% (*Anía et al, 2000*). Todos los estudios coinciden en encontrar una mayor prevalencia de hipotiroidismo en la población femenina. Más aún, a medida que se incrementa la edad de los sujetos estudiados, estas cifras adquieren una mayor relevancia (*Sawin et al, 1979; Campbell et al, 1981; Meyers et al, 1986; Díez, 1998 b*). Fundamentalmente si se considera también el hipotiroidismo subclínico (*Cooper, 2001*), llegando a alcanzar valores de hasta el 14% (*Meyers et al, 1986*) o incluso del 18,2% (*Luboshitzky et al, 1996*). Un estudio descriptivo de una gran cohorte de sujetos mostró una prevalencia de elevación de TSH del 16% en varones y del 21% en mujeres de edad superior a los 74 años (*Canaris et al, 2000*).

En lo que se refiere a la hiperfunción tiroidea, las cifras de prevalencia han oscilado entre el 0,5 y el 3% en los últimos estudios realizados en grandes grupos de población (*Tunbridge et al, 1977; Mariotti et al, 1995; Hollowell et al, 2002; Díez, 2002*), llegando a variar del 1 al 5% cuando se considera el hipertiroidismo subclínico (*Parle et al, 1991; Sundbeck et al, 1991; Aghini-Lombardi et al, 1999; Hollowell et al, 2002*). También en este caso las cifras de prevalencia son superiores en las mujeres y se incrementan en la población anciana (*Tunbridge et al, 1977; Campbell et al, 1981; Brochman et al, 1988; Bagchi et al, 1990; Parle et al, 1991; Chuang et al, 1998; Knudsen et al, 2000*).

En relación al hipertiroidismo, la prevalencia de tirotoxicosis en la población mayor de 60 años en nuestro país fue del 6,46% (*Díez et al, 2003 b*). Mientras que en la población anciana institucionalizada la prevalencia del hipertiroidismo subclínico fue del 0,82% (*Ayala et al, 2001*).

Las diferencias en las frecuencias de presentación encontradas en los distintos estudios epidemiológicos se han atribuido fundamentalmente a factores relacionados con el sexo y edad, factores geográficos, étnicos y a diferencias en la ingesta de yodo en la dieta de la población estudiada (*Lauberg et al, 1998*).

La alta prevalencia de disfunción tiroidea en el anciano junto con el aumento creciente de esta población, ha hecho que se preste una mayor atención a este problema, creciendo el interés por conocer la incidencia, prevalencia y repercusión sanitaria de la disfunción tiroidea en las personas mayores. Asimismo, hay que tener presente que esta disfunción tiroidea en el anciano puede pasar desapercibida debido a sus escasas manifestaciones o a que muchas de éstas puedan ser confundidas con el proceso normal del envejecimiento (*Gambert y Escher, 1988; Levy, 1991*). Además las pruebas bioquímicas empleadas para el diagnóstico se afectan por enfermedades no tiroideas y por el uso de diversos medicamentos, ambos hechos frecuentes en la población mayor (*Campbell et al, 1986*). Por otro lado, tanto la hipofunción como la hiperfunción pueden llegar a ser muy graves en sí, o pueden agravar problemas geriátricos habituales (*Díez, 1998 a; Díez, 1998 b; Díez, 2002; Real y Ascaso, 2002; Díez et al, 2003 b*). Todas estas consideraciones han propiciado la recomendación por parte de muchos autores del cribado de la disfunción tiroidea en la población anciana (*Ladenson et al, 2000; Cooper, 2001; Ayala et al, 2001*).

En el siguiente estudio se plantea averiguar la prevalencia de disfunción tiroidea en un grupo amplio de pacientes ancianos hospitalizados por cualquier motivo y conocer el comportamiento de esta disfunción tiroidea a corto y largo plazo.

2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y ESTRUCTURALES DE LA GLÁNDULA TIROIDEA EN EL ANCIANO

2.1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL TIROIDES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO

Con el envejecimiento se experimentan una serie de cambios en la anatomía y fisiología del tiroides. Se reduce la captación de yodo, síntesis y secreción de hormonas tiroideas para compensar el descenso del metabolismo basal. Asimismo, disminuye la degradación periférica de tiroxina (T_4). También se reduce la capacidad fijadora de las proteínas transportadoras de T_4 sin experimentar cambios en la concentración de T_4 libre. La concentración sérica de triyodotironina (T_3), también disminuye de forma gradual, como ocurre en pacientes con enfermedades agudas o crónicas no tiroideas o en aquellos que reciben determinados fármacos. Este proceso se conoce como síndrome del enfermo eutiroideo (SEE). Parece que la reducción de la T_3 es debida a un descenso en la conversión periférica de T_4 a T_3 . Algunos autores han demostrado en ancianos un incremento de la síntesis de T_3 inversa (rT_3) junto con el descenso de la T_3 , esto iría a favor de la hipótesis de una reducción de la 5'-desyodasa. Los niveles de tirotropina (TSH) en el anciano pueden variar. La respuesta de la TSH al estímulo exógeno con la hormona estimulante de la TSH (TRH) también es variable en los ancianos, aunque la tendencia es un descenso en la secreción a medida que aumenta la edad en las personas sanas (*Reed Larsen y Terry, 2004*), en otros estudios se ha visto que la TSH aumenta en los ancianos (*Surks et al, 2007; Atzmon et al, 2009 a; Atzmon et al, 2009 b; Boucai y Surks, 2009*) (Tabla 1).

Con el envejecimiento se incrementa la aparición de anticuerpos tanto órgano-específicos como no-órgano específicos. Esto también ocurre con la autoinmunidad tiroidea, produciéndose anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea, (anticuerpos

antimicrosomales) y contra la tiroglobulina del coloide tiroideo. Estos anticuerpos aumentan en los ancianos, en comparación a los jóvenes, y más aún en la población femenina. La prevalencia de autoinmunidad positiva es muy variable oscilando entre el 5 y el 40% (*Pinchera et al, 1995; Sundbeck et al, 1995*). Esta prevalencia es mayor en las zonas donde existe un aporte adecuado de yodo, que en las zonas donde el aporte es deficitario.

Parece que el aumento de los anticuerpos tiroideos en el anciano se debe a una disminución de la función de los linfocitos T supresores y de la actividad tímica conforme aumenta la edad (*Lewis et al, 1978; Gillis et al, 1981*). Otros autores postulan que este aumento de anticuerpos, es una consecuencia de otras enfermedades asociadas a la edad (*Pinchera et al, 1995*). El aumento de estos anticuerpos explicado por cualquiera de las dos hipótesis anteriores radica en el incremento de la posibilidad que tienen estos pacientes de desarrollar una hipofunción tiroidea subclínica o con probabilidad de expresarse clínicamente. Parece que la positividad de los anticuerpos es más frecuente en mujeres que en varones y en raza blanca con respecto a la raza negra (*Hollowell et al, 2002*). Aunque en los últimos estudios realizados en centenarios no se observa el incremento de anticuerpos antitiroideos en nonagenarios (*Mariotti et al, 1992*).

Tabla 1: Cambios fisiológicos del tiroides relacionados con el envejecimiento (Chiovato et al, 1997)

Aclaramiento renal de yodo	↓
Aclaramiento tiroideo de yodo	↓
Producción total de T4	↓
Degradación de T4	↓
Concentración de T4 en suero	=
Concentración de globulina fijadora de tiroxina en suero	=
Concentración de T3	↓
Concentración de rT3 en suero	=
La respuesta de la TSH a la TRH	↓=↑
Variación diurna de TSH	↓

2.2. CAMBIOS ESTRUCTURALES DEL TIROIDES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO

Estos cambios funcionales se asocian en el anciano a cambios morfológicos en la glándula tiroidea como son un aumento del tejido conectivo y degeneración de células epiteliales, un aumento de infiltración linfocitaria, aumento de la prevalencia de bocio, mayor tendencia a la formación de nódulos y aumento en la incidencia de oncogénesis (*Díez, 1998 a; Boelaert, 2013*). Aunque estos cambios son frecuentes en la población anciana, no son característicos de todas las personas mayores. Lo más importante es que no parece que a estos cambios morfológicos haya asociada una disminución de la función tiroidea (*Denham y Wills, 1980*).

3. TIPOS DE DISFUNCIÓN TIROIDEA

3.1. HIPOTIROIDISMO FRANCO

Es el síndrome caracterizado por una disminución de la acción de hormonas tiroideas en sus tejidos diana.

La forma más frecuente es el hipotiroidismo primario. Por lo que analíticamente aparece una elevación de la TSH con un descenso de la T_4 libre. El hipotiroidismo subclínico es una forma leve, se caracteriza por una TSH elevada junto con T_4 libre normal (*Klee y Hay, 1997*). El hipotiroidismo central es menos frecuente, denominándose secundario si el problema está en la hipófisis o terciario si ocurre en el hipotálamo. En estos casos tanto la TSH como la T_4 libre están reducidas.

Es necesario hacer siempre una correcta interpretación de las pruebas diagnósticas para evitar errores, por ello en ocasiones es imprescindible determinar la T_3 libre.

3.1.1. PREVALENCIA

La prevalencia del hipotiroidismo en el anciano oscila entre el 0,9% al 17,5% dependiendo de los distintos estudios y de la población diana (*Díez, 2002*).

Es de 5 a 8 veces más frecuente en mujeres que en varones (*Benseñor et al, 2011; Visser y Visser, 2013*), en pacientes hospitalizados (*Simons et al, 1990; DeGroot y Mayor, 1992*), en la raza blanca y varía según sea el aporte de yodo en la dieta. En las zonas con yodo suficiente es del 7% para el hipotiroidismo franco y del

14% para el subclínico, mientras que en las áreas deficientes desciende al 0,9% y 0,6% respectivamente (*Mariotti et al, 1995; Robuschi et al, 1987*).

En una Unidad de Geriátrica de Agudos en nuestro país la prevalencia fue del 0,48% (*Betancor et al, 2004*).

3.1.2. ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de hipotiroidismo en el anciano es la tiroiditis autoinmune, tanto la atrofia tiroidea primaria como la enfermedad de Hashimoto (*Benseñor et al, 2011*). Se caracteriza por la pérdida de tejido tiroideo funcional. Histopatológicamente existe una infiltración linfocitaria del tiroides y fibrosis de la glándula. En la mayoría de los pacientes se observa un elevado título de anticuerpos tiroideos. Los anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) son positivos en el 90% de los casos y los antitiroglobulina (anti-TG) en el 60% (*Roberts y Ladenson, 2004*).

Existen dos formas: una bociosa, la enfermedad de Hashimoto y otra atrófica, la tiroiditis crónica atrófica, la más frecuente en el paciente anciano.

La segunda causa en frecuencia es la radiación o ablación quirúrgica total o parcial del tiroides. La hipofunción tiroidea se instaura de forma brusca con la cirugía total del tiroides y pudiendo aparecer de forma tardía cuando se realiza cirugía parcial. También puede desarrollarse por radiación de la zona cervical o bien después del tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo, siendo en este último caso la instauración tardía de un hipotiroidismo permanente.

El hipotiroidismo secundario en los pacientes ancianos es aproximadamente del 5% (*Díez, 1998 b*). El descenso de la TSH se debe fundamentalmente a tumores del área hipofisaria o de la región paraselar.

Los fármacos son otra causa frecuente de hipotiroidismo, entre ellos la amiodarona, el litio, los antitiroideos, sulfonamidas, sulfonilureas, fenilbutazona, agentes quimioterápicos, el interferón alfa etc (*Chiovato et al, 1997; Díez, 2002; Delemer et al, 2012*).

Las enfermedades infiltrativas son causas infrecuentes, como la hemocromatosis, amiloidosis, esclerodermia etc (Tabla 2).

Tabla 2: Etiología del hipotiroidismo

Tiroiditis autoinmune
Tiroiditis crónica atrófica
Enfermedad de Hashimoto
Hipotiroidismo postquirúrgico
Carcinoma tiroideo
Bocio multinodular
Nódulo solitario
Cirugía y radioterapia cervicales
Tratamiento del hipertiroidismo
Cirugía
Radioyodo
Fármacos antitiroideos
Hipotiroidismo secundario
Adenoma hipofisario
Tumores del área paraselar
Enfermedades infiltrativas
Metástasis

Fármacos
Yodo (contrastes radiológicos, amiodarona)
Carbonato de litio
Otros: tionamidas, fenilbutazona, sulfonamidas
Tiroiditis
Subaguda
Silente
Otras causas
Deficiencia de yodo
Disgenesia tiroidea
Enfermedades infiltrativas tiroideas (hemocromatosis, amiloidosis)
Anomalías enzimáticas en la biosíntesis tiroidea

3.1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica del hipotiroidismo en el anciano, como la mayoría de las enfermedades que padecen estos pacientes, suele ser atípica e insidiosa. Menos de un tercio de los ancianos presentan signos y síntomas típicos de hipofunción tiroidea (*Bahemuka y Hodkinson, 1975*), por lo que esta enfermedad se debe sospechar y es necesario su despistaje. El carácter progresivo de la enfermedad y la menor necesidad de hormonas tiroideas en el anciano pueden influir en la sintomatología. Es habitual la presencia de formas oligosintomáticas, inespecíficas o relacionadas con un solo aparato, con lo que se retrasa el diagnóstico. Como ejemplo ponemos el estudio Framingham, donde no se sospechó en ninguno de los 95 pacientes con TSH elevada, el diagnóstico de hipotiroidismo, con la realización únicamente de la anamnesis y la exploración básica (*Sawin et al, 1985 b*).

Entre las principales manifestaciones clínicas del hipotiroidismo en el anciano se distinguen:

-Inespecíficas: las más comunes, donde pueden presentar cuadros confusionales, somnolencia, anorexia, intolerancia al frío, aquinesia, apatía, ataxia cerebelosa, hiporreflexia, estreñimiento, sequedad de piel, disminución de peso (presente hasta en un 13% de los enfermos hipotiroideos) y pudiendo ser todas atribuidas al proceso del envejecimiento. El hipotiroidismo se incluye en el diagnóstico diferencial de las “demencias reversibles”; sin embargo rara vez los pacientes con demencia diagnosticados de hipotiroidismo al ser tratados revierten o mejoran sus síntomas cognitivos (*Mokshagundam y Barzel, 1993*).

-Cardiovasculares: bradicardia, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica entre otros. Más del 50% manifiestan disnea y alrededor del 25% dolor torácico. La mayoría presentan cardiomegalia en la radiografía de tórax, que puede estar causada por derrame pericárdico, hipertrofia o dilatación miocárdica. El electrocardiograma puede mostrar frecuencia cardíaca lenta, bajo voltaje y ondas T planas o invertidas. En la analítica la GOT y la CPK suelen estar elevadas.

-Neurológicos: la sordera, los vahídos, vértigos y acúfenos son comunes. Más del 50% presentan parestesias y síntomas característicos del túnel del carpo, debido a la compresión del nervio mediano por el mixedema. El resultado final del hipotiroidismo grave no tratado puede ser el coma mixedematoso, siendo más susceptibles estos pacientes que los jóvenes (*Chiovato et al, 1997*). La hiporreflexia mencionada anteriormente, pérdida de memoria, confusión mialgias etc.

-Gastrointestinales: anorexia, estreñimiento y la pérdida de peso son frecuentes. La ascitis, el íleo, la impactación fecal, el megacolon y las alteraciones enzimáticas hepáticas son menos frecuentes.

-Musculoesqueléticas: debilidad muscular, dolor, rigidez, calambres musculares, derrame articular, miotonías etc

-Hematológicas: presentan anemia benigna del 32% al 84% de los pacientes hipotiroideos, macrocitosis, anomalías en la agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia prolongado (*Kunitake et al, 1992; Mokshagundam y Barzel, 1993*).

-Psiquiátricas: depresión y paranoia (locura mixedematosa). La demencia y psicosis orgánicas se asocian con frecuencia al hipotiroidismo en ancianos.

-Respiratorios: congestión nasal crónica, derrame pleural, SAOS.

-Otros: hiponatremia, asociación con otros fenómenos autoinmunes caracterizados por la presencia de anticuerpos tanto órgano-específicos como no órgano-específicos (*Salvador et al, 1989; Díez, 1997; Díez, 1998 b; García et al, 2001 a*).

Algunos estudios dicen que la fatiga y la debilidad son los síntomas más frecuentemente encontrados en los ancianos (*Boelaert, 2013*).

3.1.4. DIAGNÓSTICO

-Hormonas tiroideas: la sospecha de la hipofunción tiroidea en un paciente anciano debe ir seguida de una confirmación analítica. La cuantificación sérica de TSH es el parámetro más fiable para el diagnóstico de hipotiroidismo. La TSH elevada con una T_4 libre disminuida nos confirma el diagnóstico de hipotiroidismo primario. La T_3 es normal en aproximadamente un tercio de los pacientes y no es necesaria su determinación en estos casos pues con frecuencia se encuentra disminuida en relación con enfermedades no tiroideas y en ancianos normales (*Díez, 1998 b*). La TSH puede estar elevada en la fase de recuperación de una enfermedad tiroidea. Una TSH elevada sin descenso de la T_4 constituye lo que se denomina hipotiroidismo subclínico. La estimulación con TRH rara vez es necesaria desde que se utilizan los métodos de cuantificación de TSH de alta sensibilidad.

En los pacientes hospitalizados o en aquellos que consultan tras haber padecido una enfermedad grave no tiroidea, es difícil interpretar los valores de TSH, ya que estas situaciones provocan un aumento de los niveles séricos de TSH por aumento de la secreción hipofisaria. Generalmente los valores de TSH no superan los 20-25 $\mu\text{U/ml}$ aunque pueden encontrarse valores más elevados en pacientes con enfermedad no tiroidea grave. Ante la sospecha de esta alteración se debe realizar un nuevo control pasadas al menos cuatro semanas tras la recuperación de la enfermedad. La TSH no se eleva en el hipotiroidismo por enfermedad hipofisaria o hipotalámica. En estos casos el diagnóstico viene dado por la reducción de la concentración de T_4 libre en presencia de una concentración de TSH normal o baja que generalmente no se incrementa tras el estímulo con TRH (*Attia et al, 1999*).

Hay que tener en cuenta que determinados fármacos y otro tipo de situaciones pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de TSH.

-Anticuerpos antitiroideos: la presencia de positividad de anticuerpos anti-TPO en un paciente con hipotiroidismo primario se considera criterio diagnóstico de tiroiditis crónica autoinmune. La ausencia de bocio es indicativa de tiroiditis crónica atrófica, mientras que si se evidencia bocio palpable puede diagnosticarse de tiroiditis crónica bociógena (tiroiditis de Hashimoto). La valoración del título de anticuerpos antitiroideos tiene interés etiopatogénico y es expresión en muchos casos, de un factor de riesgo, pero no aporta evidencia confirmatoria del diagnóstico.

3.1.5. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES

El objetivo es devolver al enfermo al estado eutiroideo. El tratamiento de elección es la levotiroxina sódica. No se recomienda la utilización de preparados farmacéuticos de tiroides desecado, ni de combinaciones de T_4 y T_3 sintéticas, debido

a las grandes variaciones en las concentraciones de T_3 a las que las personas ancianas son muy sensibles.

La levotiroxina se absorbe hasta en un 80% tras su ingesta oral y se recomienda tomarla en ayunas. Tiene una vida media de una semana y con una dosis diaria se alcanzan concentraciones séricas de T_4 bastante estables.

La dosis inicial de levotiroxina sódica dependerá de la edad, el peso y de las enfermedades cardiovasculares que padezca el paciente (*Somwaru et al, 2011*). En los ancianos los requerimientos son menores por la disminución del metabolismo de la hormona tiroidea asociada al envejecimiento y porque la TSH precisa menos dosis para su supresión (*Visser y Visser, 2013*). Se debe reducir la dosis entre un 25-50% de la dosis correspondiente a un adulto joven. La dosis puede establecerse en torno a 0,5 $\mu\text{g/kg/día}$ (*Mandel et al, 1993; Chiovato et al, 1997*). Con incrementos cada 4 a 6 semanas hasta que los niveles de TSH sean normales. En los ancianos que no tengan enfermedad cardiovascular o mental quizás se pueda comenzar con dosis más elevadas (*Mitrou et al, 2011*).

En los casos en los que el paciente es portador de cardiopatía isquémica el tratamiento se inicia con dosis de 25 μg diarios o incluso con 12,5 μg , dosis más elevadas pueden desencadenar angor, infarto de miocardio y arritmias. Porque las hormonas tiroideas incrementan la demanda de oxígeno miocárdica. Es necesaria la evaluación del trazado electrocardiográfico previo al inicio del tratamiento para valorar posibles cambios (*Mandel et al, 1993; Visser y Visser, 2013*).

Si se mantiene la situación de hipotiroidismo, se incrementa la dosis diaria de levotiroxina 12,5 ó 25 μg , consiguiéndose como objetivo una TSH en la mitad inferior del rango normal. Los controles pueden hacerse cada seis o doce meses, a no ser que se sospeche descompensación. No se ha demostrado que una corrección rápida de TSH y T_4 con dosis más elevadas de levotiroxina mejoren los síntomas del paciente (*Visser y Visser, 2013*). Se debe hacer una monitorización de la TSH para ajustar el tratamiento y no incrementar el riesgo de fibrilación auricular y de fracturas óseas en

estos pacientes (*Kahaly et al, 1998; Turner et al, 2011*). La toma de colestiramina, sucralfato, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso y lovastatina disminuyen la absorción de levotiroxina. Se puede evitar si se toman los fármacos separados por 3 - 4 horas.

Los controles de TSH se pueden hacer cada 4-8 semanas al empezar el tratamiento o cuando se hacen cambios en la dosis de levotiroxina y cada 6-12 meses una vez se haya llegado al estado eutiroides (*Garber et al, 2012*).

La rifampicina, carbamazepina, fenitoina y sertralina aceleran el metabolismo y provocan un aumento de la TSH en pacientes previamente bien controlados, requiriendo un aumento de la dosis de levotiroxina (*Salvador et al, 1989; Díez, 1997; Díez, 1998 b; Baskin et al, 2002*). En la tabla 3 se recogen algunas de las recomendaciones esenciales para realizar un tratamiento sustitutivo en las personas geriátricas.

Tabla 3: Recomendaciones para realizar el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo en ancianos

- Utilizar siempre levotiroxina sódica
- Comenzar el tratamiento con dosis bajas: 25 µg/día o incluso menos en pacientes con cardiopatía isquémica
- Utilizar incrementos de dosis pequeñas (25 µg cada día o cada 2 días)
- No realizar cambios de dosis hasta transcurrido un mínimo de 4-6 semanas desde la última modificación
- Alcanzar la dosis sustitutiva plena (TSH normal, T₄ libre normal)
- Evitar siempre el sobretratamiento (tirotoxicosis iatrógena)

3.2. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Se define como un trastorno que aparece en individuos en teoría asintomáticos y se caracteriza por una TSH elevada con T_4 y T_3 dentro del rango normal. La elevación de TSH es discreta y generalmente no suele exceder de 20 μ U/ml.

3.2.1. PREVALENCIA

Es una situación de alta prevalencia en la población anciana, especialmente en mujeres. La prevalencia oscila entre el 1-18% (*Díez, 1997; Canaris et al, 2000; Cooper, 2001; Díez et al, 2003 b; Corrales et al, 2007*). Estas variaciones se deben a factores como las distintas definiciones analíticas del hipotiroidismo subclínico, las diferencias de edad, la distribución poblacional y el contenido de yodo en la dieta en las poblaciones estudiadas.

En población anciana hospitalizada en una Unidad Geriátrica de agudos en nuestro país la prevalencia encontrada fue de 1,39% (*Betancor et al, 2004*).

3.2.2. ETIOLOGÍA

Las causas del hipotiroidismo subclínico son las mismas que las del hipotiroidismo primario. Algunos autores postulan que el tabaco puede exacerbar un hipotiroidismo subclínico. La más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmune, seguida del tratamiento ablativo tiroideo y del tratamiento incorrecto con levotiroxina (*Galofré, 1994*).

En el 36-76% de los individuos mayores de 55 años con hipotiroidismo subclínico se encuentran anticuerpos anti-TPO positivos (*Parle et al, 1991; Díez e Ibars, 2005 a; Huber et al, 2002*).

3.2.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Estos pacientes suelen estar asintomáticos, aunque en ellos se han observado una gran variedad de síntomas leves e inespecíficos, algunos presentan bocio, astenia, sequedad de piel, caída del cabello, debilidad y calambres musculares, fatiga, intolerancia al frío, estreñimiento, disfonía, elevaciones discretas de colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), sin modificarse el resto de los parámetros lipídicos (*Canaris et al, 2000*), disminución de la contractilidad miocárdica y alteraciones de la función cognitiva. Otros efectos son la elevación de la presión intraocular reversible, urticaria refractaria crónica y anomalías en la conducta nerviosa (*Pedreira y Robles, 2003*).

Algunos autores recomiendan explorar estos síntomas, como práctica para el testado de la disfunción tiroidea (*Danese et al, 1996*).

Si se encuentra una elevación aislada de TSH sérica, primero debemos confirmar que la causa de esta elevación es una alteración de la glándula tiroidea. Nos podemos encontrar elevaciones de TSH en pacientes con dosis subóptimas de tiroxina, consumo de fármacos, la insuficiencia renal crónica y durante la fase de recuperación del SEE entre otros (*Díez, 2002*) (Tabla 4).

Tabla 4: Etiología del hipotiroidismo subclínico

- Administración inadecuada de l-tiroxina
- Administración con fármacos que disminuyan su absorción:
 - sucralfato
 - preparados a base de soja
 - resinas
 - sulfato ferroso
 - hidróxido de aluminio
 - colestiramina
- Fase de recuperación del síndrome eutiroideo enfermo
- Hipotiroidismo central
- Pacientes con deterioro de la función renal
- Déficit de glucocorticoides

La importancia de esta entidad radica en determinar en qué medida puede derivar en un hipotiroidismo franco y si su tratamiento puede evitar esta evolución y disminuir el riesgo cardiovascular asociado. Según los distintos estudios, el hipotiroidismo subclínico tiende a resolverse del 0,43 al 6% cada año y progresa a hipotiroidismo franco del 1,5 al 11,4% por año en los estudios más recientes (Somwaru et al, 2012) y entre el 0 y el 18% en los estudios algo más antiguos, siendo más probable en aquellos que tienen anticuerpos antitiroideos positivos (Gordin y Lamberg, 1981; Turnbridge et al, 1981; Parle et al, 1991; Díez, 1998 b), valores de TSH basales superiores a 20 μ U/ml, antecedente de ablación con radioyodo por enfermedad de Graves, radioterapia externa por otras causas tumorales no relacionadas con el tiroides o el tratamiento crónico con litio (McDermott y Ridgway, 2001). Dos publicaciones recientes apoyan la hipótesis de que el hipotiroidismo subclínico incrementa el riesgo de enfermedad coronaria y de insuficiencia cardíaca

tanto sistólica como diastólica, especialmente en aquellos con TSH superior a 10 $\mu\text{U/ml}$ (Rodondi *et al*, 2010; Gencer *et al*, 2012).

En otros estudios se ha asociado con el riesgo de fractura de cadera en varones (Lee *et al*, 2010) y la aparición de la enfermedad de Alzheimer en mujeres.

3.2.4. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES

Aunque éste es un tema controvertido, actualmente la mayoría de los autores mantienen que si hay una TSH por encima de 10 $\mu\text{U/ml}$, si existe bocio, hay anticuerpos positivos o síntomas de hipofunción tiroidea, debe iniciarse tratamiento sustitutivo, siendo necesarias, en general, dosis inferiores a las utilizadas en el hipotiroidismo franco y monitorizando la TSH para evitar el hipertiroidismo iatrógeno.

Parece existir beneficio en aquellos casos de insuficiencia cardíaca diastólica, nunca debe suponer el tratamiento de estos pacientes un procedimiento rutinario, puesto que los perjuicios superan a los beneficios (Klein, 2013).

Actualmente no se puede recomendar el tratamiento de rutina en los pacientes con TSH entre 4,5 y 10 $\mu\text{U/ml}$, siendo la terapia alternativa a la sustitutiva, la seriación de la TSH a los 6 y 12 meses (Corrales *et al*, 2007).

3.3. HIPERTIROIDISMO FRANCO

Es el conjunto de manifestaciones clínicas y bioquímicas en relación con un aumento de exposición y respuesta de los tejidos a niveles excesivos de hormonas tiroideas. Algunos autores diferencian entre tirotoxicosis y el hipertiroidismo, refiriéndose con el primero a cualquier situación en que existe un aumento de hormonas tiroideas circulantes y con el segundo a aquella en que la tirotoxicosis se debe a la hiperproducción mantenida de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea.

3.3.1. PREVALENCIA

La prevalencia del hipertiroidismo en el anciano es muy variable y oscila entre el 0,5% y el 6,6% (*Tunbridge et al, 1977; Knudsen et al, 2000; Real y Ascaso, 2002; Díez, 2003 b; Visser y Visser, 2013*). Esta diferencia varía nuevamente en función de la población estudiada, el área geográfica y los criterios de selección. Su prevalencia también es mayor en las mujeres.

En población anciana hospitalizada la prevalencia de hipertiroidismo franco en una Unidad Geriátrica de agudos de nuestro país, fue de 0,61% (*Betancor et al, 2004*).

3.3.2. ETIOLOGÍA

Las causas más habituales de hipertiroidismo espontáneo en el anciano son: el bocio multinodular tóxico (BMT), la enfermedad de Graves (bocio tóxico difuso) y el adenoma tiroideo tóxico (ATT) (*Díez, 2003 a*). En áreas bociógenas, con ingestión baja de yodo, la causa más frecuente del hipertiroidismo es el BMT, mientras que la enfermedad de Graves representa la principal causa en zonas con elevado consumo de yodo. En las tres formas el hipertiroidismo es consecuencia de un aumento en la producción de hormonas tiroideas por el tiroides.

La enfermedad de Graves: es un proceso autoinmune caracterizado por la presencia de anticuerpos frente al receptor de TSH, los cuales estimulan la síntesis y secreción de hormonas tiroideas y el crecimiento de la glándula. El bocio difuso aparece en el 90% de los enfermos. La presencia de manifestaciones extratiroideas, como la oftalmopatía de Graves o el mixedema pretibial (dermopatía infiltrativa localizada), junto con la presencia de anticuerpos anteriormente mencionados, diferencian esta entidad de otros bocios que cursan con hipertiroidismo.

El BMT supone la fase final de la evolución en el tiempo de un bocio simple o de un bocio multinodular normofuncionante (BMN). No está claro cuál es el mecanismo por el que se pasa de un bocio no tóxico a uno que sí lo es, pero se piensa que puede estar en relación con mutaciones celulares a nivel del receptor de TSH, liderando estas células una expansión clonal con formación de nódulos funcionales autónomos. Se caracteriza por la presencia de al menos dos nódulos tiroideos que funcionan de forma autónoma y que producen un exceso de hormonas tiroideas. También puede precipitarse una situación de hipertiroidismo en un paciente con BMN por la administración de dosis altas de yodo.

El ATT se caracteriza por la presencia de un único nódulo tiroideo con funcionamiento autónomo con una producción suficiente de hormonas tiroideas como para inhibir la producción de TSH dando lugar a una supresión del lóbulo tiroideo contralateral.

La tiroiditis, ya sea aguda como subaguda, puede dar lugar a hipertiroidismo por liberación de hormonas durante el proceso de destrucción de los folículos tiroideos, pero esta causa es mucho menos frecuente en ancianos que en jóvenes.

Los tumores hipofisarios productores de TSH, así como la resistencia de la hipófisis a la hormona tiroidea, son muy raras.

El hipertiroidismo iatrógeno es otra de las causas más frecuentes en los ancianos (*Trivalle et al, 1996; Díez, 2003 a*): la amiodarona, puede producir hipertiroidismo por aumento de producción de hormona tiroidea (tirototoxicosis inducida por amiodarona tipo I) y por destrucción de la glándula (tirototoxicosis inducida por amiodarona tipo II) (*Iglesias, 2007*). Otras causas son la administración de hormonas tiroideas en cantidad excesiva para las necesidades del anciano, especialmente en pacientes que presentan bocios uni o multinodulares, en los que el tratamiento con levotiroxina tiene la finalidad de frenar el crecimiento tiroideo. La ingesta subrepticia de hormona tiroidea origina la tirototoxicosis ficticia (*Díez, 1998 a; Díez, 2003 a*).

El interferon alfa o la interleucina 2 pueden desencadenar tanto hipotiroidismo, como hipertiroidismo como un patrón bifásico de tiroiditis silente (*Real y Ascaso, 2002*).

3.3.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas típicas del hipertiroidismo (diarrea, nerviosismo, hipersudoración, intolerancia al calor, temblor etc) pueden estar ausentes en los ancianos. Con frecuencia el cuadro es oligosintomático (*Boelaert et al, 2010*) o se presenta con síntomas sutiles o inespecíficos (*Trivalle et al, 1996*). La taquicardia, fatiga y pérdida de peso, es la triada que se encontró en el estudio de Trivalle en el 32% de los ancianos con hipertiroidismo (*Trivalle et al, 1996; Rotman-Pikielny et al, 2008; Boelaert et al, 2010*). Puede cursar con sintomatología referida a un solo sistema. Con frecuencia existe ausencia de bocio palpable ya que puede ser retroesternal.

Entre las principales manifestaciones clínicas del hipertiroidismo en el anciano se encuentran:

-Cardiovasculares: son importantes en la población anciana, el exceso de hormona tiroidea puede provocar diversos tipos de arritmia, como la taquicardia sinusal, la fibrilación auricular, la taquicardia supraventricular y las extrasístoles. La fibrilación auricular es muy frecuente en pacientes ancianos con hipertiroidismo en torno al 20-35% (*Sawin et al, 1994; Trivalle et al, 1996; Boelaert et al, 2010*) y tiene hasta un 40% de riesgo de tromboembolismo pulmonar (*Jayme y Landerson, 1994; Real y Ascaso, 2002*). Hay que sospecharlo en casos de fibrilación auricular resistente al tratamiento digitálico. También puede precipitar o agravar una insuficiencia cardíaca o una cardiopatía isquémica previa. Por lo que en todos los casos de fibrilación auricular se debe realizar un despistaje de hiperfunción tiroidea (*Trivalle et al, 1996*).

-Neurológicas y osteomusculares: la depresión o manía, letargia, apatía, agitación y ansiedad, demencia y confusión pueden ser las primeras manifestaciones clínicas del hipertiroidismo en el anciano (*Visser y Visser, 2013*).

El temblor fino de las manos puede ser interpretado como temblor senil o el inicio de un Parkinson.

La miopatía proximal origina una debilidad generalizada y la reducción de masa ósea puede ocasionar caídas y fracturas.

La atrofia y debilidad muscular son frecuentes, incluso se ha llegado a describir el llamado hipertiroidismo apático en el anciano, que se caracteriza por apatía, indiferencia, caquexia, con gran atrofia muscular, llegándose a confundir con un cuadro paraneoplásico.

La osteoporosis y las fracturas osteoporóticas se ven incrementadas fundamentalmente en mujeres ancianas (*Papaleontiou y Haymart, 2012*).

-Digestivas: la pérdida de apetito es la manifestación más frecuente, ocurre en aproximadamente un 30% de los pacientes (*Rotman-Pikielny et al, 2008*), con la posible pérdida de peso secundaria presente en el 60,7% (*Boelaert et al, 2010; Visser y Visser, 2013*). En la población anciana no suele haber hiperdefecación sino una mejoría del estreñimiento crónico. Otros síntomas son dolor abdominal, náuseas y vómitos.

En los casos de la enfermedad de Graves las manifestaciones y signos oculares no suelen aparecer o ser inapreciables, sin embargo, cuando aparecen son más graves y con peor evolución que en la población de mediana edad (*Trivalle et al, 1996; Lin et al, 2008; Boelaert et al, 2010; Papaleontiou y Haymart, 2012*). Cuando la etiología es un bocio multinodular, puede haber extensión intratorácica y aparecer síntomas compresivos como disfagia, disnea y disfonía (*Real y Ascaso, 2002*).

3.3.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hipertiroidismo en el anciano se basa en un alto índice de sospecha y en el despistaje adecuado de la población. Se debe sospechar en todos los pacientes con deterioro funcional, cognitivo, nutricional y psíquico que no tienen una etiología clara o que no responden adecuadamente al tratamiento.

Determinaciones hormonales basales: el diagnóstico se establece ante la presencia de concentraciones de T_4 libre por encima del límite superior de la normalidad, simultáneamente con concentraciones inhibidas de TSH. Esto nos permite diferenciar dos grados:

- Una elevación manifiesta de T_4 libre junto a una inhibición de TSH por debajo del límite inferior de la normalidad constituyendo las características de la tirotoxicosis franca.

- Una inhibición de la TSH acompañada de normalidad en las concentraciones de T_4 libre y T_3 libre, lo que constituye el hipertiroidismo subclínico, que cursa en la mayoría de los casos de forma asintomática.

En pacientes ancianos hospitalizados por enfermedad aguda pueden tener una disminución de los niveles de TSH, sin llegar a ser un hipertiroidismo (*Papaleontiou y Haymart, 2012*).

La determinación de anticuerpos anti-TPO y anti-TG no es necesaria en la valoración inicial del hipertiroidismo. Su presencia orientará hacia el origen autoinmune de la patología de base. A pesar de que los anticuerpos contra el receptor de la TSH están presentes en más del 90% de los pacientes con enfermedad de Graves, no son necesarios para el diagnóstico y su potencial utilidad quedaría restringida para aquellos casos con dudas sobre el diagnóstico etiológico (*Díez, 1998 a*).

Las concentraciones plasmáticas de TSH y la respuesta al estímulo con TRH pueden estar disminuidas, lo que dificulta el diagnóstico. La falta de reacción debe

valorarse con prudencia, puede ser debida a dosis terapéuticas de aspirina, dosis farmacológicas de corticoides o de dopamina. El hallazgo de una TSH suprimida obliga a repetir la prueba para descartar falsos positivos. Dependiendo del tipo de análisis utilizado para determinar la TSH, este descenso atribuible a enfermedades tiroideas o fármacos, será diferente. Con la utilización de ensayos más sensibles este porcentaje desciende.

-Gammagrafía tiroidea: la captación de radioyodo está disminuida en el anciano, lo que obliga a interpretar con cautela las pruebas gammagráficas, por la posibilidad de falsos negativos. Queda reservada para aquellos casos con ausencia de hallazgos clínicos orientativos respecto a la etiología.

Existen distintos patrones:

- BMT: varias áreas con diferente grado de captación del radiotrazador.
- Enfermedad de Graves: hipercaptación global.
- ATT: nódulo hipercaptante con o sin anulación del resto de la glándula.
- Hipertiroidismo por yodo: ausencia de captación.
- Tiroiditis subaguda y tiroiditis silente: ausencia o reducción de la captación del radiotrazador.
- Tirotoxicosis yatrógena y tirotoxicosis facticia: ausencia o reducción de la captación del radiotrazador.

3.3.5. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES

El objetivo del tratamiento de la tirotoxicosis en el anciano pretende por un lado, aliviar los síntomas y signos de la hiperfunción tiroidea así como evitar las complicaciones metabólicas y cardiovasculares derivadas del exceso de hormona tiroidea y por otro lado conseguir una curación definitiva de la enfermedad de modo que se eviten las recaídas.

-Radioyodo: es el tratamiento de elección en el anciano (*Rehman et al, 2005; Boelaert et al, 2010*). Debe ser precedido del tratamiento con fármacos antitiroideos, especialmente en pacientes cardiopatas, con el fin de deplecionar los depósitos del tiroides de hormonas tiroideas y evitar así una tormenta tirotóxica desencadenada por radioyodo. El tratamiento se inicia unos dos o tres meses antes y se espera a alcanzar niveles de T_4 próximos a la normalidad. Se suspende el tratamiento una semana antes del radioyodo y se reintroduce una semana después a la espera de la normalización de la función tiroidea. El fármaco de elección es el metimazol. En los casos de bocios muy voluminosos o múltiples a menudo se necesitan dosis muy elevadas o repetidas hasta conseguir el eutiroidismo. El efecto del radioyodo suele completarse a los 3-12 meses después de su administración. Como efectos indeseables encontramos la persistencia del hipertiroidismo y el desarrollo de un hipotiroidismo transitorio o permanente.

-Fármacos antitiroideos: se usan normalmente el metimazol y el propiltiuracilo. Pueden ser una alternativa al yodo en pacientes con enfermedad de Graves, o en aquellos pacientes con esperanza de vida limitada o que no se adhieran al tratamiento anterior (*Allahabadia et al, 2000; Chen et al, 2009*).

En pacientes ancianos se recomiendan dosis iniciales relativamente elevadas de 30 a 40 mg de metimazol o carbimazol. Se obtiene una mejoría clínica y analítica en las dos primeras semanas de tratamiento y suele ser más evidente a las 4 ó 6 semanas. Una vez conseguida la situación eutiroides, el tratamiento posterior dependerá de la etiología de la hiperfunción tiroidea.

El tratamiento debe mantenerse durante 9 a 18 meses o bien mantener una dosis fija de antitiroideos y añadir levotiroxina a dosis suficiente como para evitar un hipotiroidismo iatrógeno.

Debe avisarse al paciente y familiares de los efectos secundarios como prurito, erupciones, artralgias, alteraciones hepáticas, fiebre, caída o despigmentación del

cabello, náuseas y cefalea. El efecto adverso más temido es la aparición de agranulocitosis que se da más frecuentemente en la población anciana.

-Otros fármacos: los betabloqueantes como el propranolol pueden asociarse a los antitiroideos. El propranolol alivia los síntomas de la tirotoxicosis e inhibe la 5'-desyodasa reduciendo de esta forma la síntesis periférica de T_3 . En el anciano se deben emplear con precaución por su efecto inotrópico negativo y la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca.

El yodo inorgánico, a dosis de 5 a 10 mg al día, inhibe la secreción de hormonas tiroideas por inhibición de la proteólisis de la tiroglobulina y por inhibición del transporte, oxidación y organificación tiroidea del yoduro. El efecto antitiroideo dura sólo 2 ó 3 semanas. Nunca debe administrarse como el único tratamiento. Se suele usar para la preparación a la cirugía por su efecto reductor de la vascularización y en el tratamiento de la crisis tirotóxica.

Los glucocorticoides a dosis altas también inhiben la síntesis extratiroidea de T_3 y la secreción hormonal en pacientes con enfermedad de Graves, aunque no se recomienda como terapia de rutina.

-Cirugía: su uso queda restringido en el anciano a pacientes con bocio que presentan síntomas obstructivos o ante la sospecha de malignidad.

En el caso del ATT, además de la hemitiroidectomía, como tratamiento alternativo al radioyodo, también puede emplearse la inyección intranodular percutánea de etanol (*Chiovato et al, 1997; Díez, 1998 a*).

Generalmente con el eutiroidismo revierte la fibrilación auricular, pero habrá que valorar la anticoagulación para evitar los eventos embólicos (*Chiovato et al, 1997*).

3.4.HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Se define por el hallazgo de una concentración de TSH baja con una T_4 y T_3 libre dentro del rango de referencia, en ausencia de alteración hipotálamo-hipofisaria o de patología no tiroidea. Se distinguen en la práctica clínica dos grupos: uno con alteración ligera con TSH entre 0,45 y 0,1 $\mu\text{U/mL}$ y el severo con $\text{TSH} < 0,1 \mu\text{U/mL}$ (Surks *et al*, 2004; Galofré, 2007; Visser y Visser, 2013).

3.4.1. PREVALENCIA

La prevalencia varía en función de los distintos estudios, oscilando entre el 1 y el 6% de la población (Robles *et al*, 2003), otros hablan del 3-8% (Papaleontiou y Haymart, 2012) dependiendo de la sensibilidad de la técnica empleada para la determinación de la TSH. También afecta más a ancianos y especialmente a las mujeres. En poblaciones con suficiente yodo varía de 1% al 2,5% y aumenta al 9% en zonas deficientes de yodo (Visser y Visser, 2013). En España la prevalencia de hipertiroidismo en pacientes ancianos hospitalizados fue del 2,01% (Betancor *et al*, 2004) y en residencias del 0,82% (Ayala *et al*, 2001).

La importancia de esta entidad radica en conocer los pacientes que van a evolucionar hacia un hipertiroidismo franco y la trascendencia clínica de éstos si se mantiene la situación subclínica. En un estudio de la historia natural del hipertiroidismo subclínico en mujeres mayores de 60 años se vio que evolucionaban a hipertiroidismo franco con una frecuencia del 1% por año (Rosario, 2010). En otros estudios se ha visto que los pacientes ancianos con hipertiroidismo subclínico que evolucionan a hipertiroidismo franco se encuentran entre el 1 y el 5% por año (Parle *et al*, 1991; Sundbeck *et al*, 1991; Visser y Visser, 2013). La progresión ocurre con más frecuencia

en aquellos que tienen $TSH < 0,1 \mu U/mL$, en los que presentan Enfermedad de Graves, nódulos con autonomía funcional o bocios nodulares.

3.4.2. ETIOLOGÍA

El hipertiroidismo subclínico está causado por las mismas alteraciones que originan el hipertiroidismo franco. La causa más frecuente en los ancianos es un exceso de dosis de levotiroxina, produciendo un hipertiroidismo subclínico exógeno.

Unas veces será intencional (por ejemplo, supresión de la TSH en los pacientes con cáncer de tiroides) y otras veces será por sobretratamiento.

Del 20-40% de los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con levotiroxina tienen TSH baja (*Somwaru et al, 2009*).

Los requerimientos de T_4 disminuyen con la edad. Pacientes ancianos eutiroides pueden tener de forma transitoria descensos en la TSH, porque la secreción de TSH sigue un patrón pulsátil dentro de un ritmo circadiano, con semivida muy breve, de unos 15 minutos.

3.4.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las principales consecuencias del hipertiroidismo subclínico son las alteraciones en el metabolismo óseo, en la función cardíaca e incremento de la mortalidad. Algunos estudios han observado que los pacientes ancianos tienen más riesgo de padecer fibrilación auricular (hasta tres veces más que las personas eutiroides), agravamiento del angor o insuficiencia cardíaca preexistente, osteoporosis, disminución del tiempo de sueño, de la calidad de vida y de la cognición que aquellos que presentan TSH normal (*Real y Ascaso, 2002; Ceresini et al, 2011; Cooper y Biondi, 2012; Collet et al, 2012*).

Los agentes dopaminérgicos, antiserotoninérgicos o glucocorticoides reducen la concentración de TSH. La aspirina o la furosemida interfieren la unión de las hormonas tiroideas a la tiroglobulina. Todas estas situaciones se deben investigar cuando nos encontramos con un descenso de TSH.

3.4.4. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES

El tratamiento de estos pacientes no está exento de riesgos y debe individualizarse. Dependerá fundamentalmente de los niveles de TSH (si tienen TSH < 0,1 µU/mL), de los factores de riesgo y su etiología. En el caso de que haya síntomas, que aunque de forma dudosa estén en relación con este proceso, se puede intentar tratamiento con dosis bajas de antitiroideos durante unos meses y si resulta eficaz intentar tratamiento con radioyodo (*Toft, 2001*).

En los casos de hipertiroidismo por levotiroxina, será necesario el ajuste de la dosis. Estos pacientes tendrán niveles de TSH suprimidos durante al menos 6-8 semanas. En el caso del cáncer de tiroides se aconseja mantener la TSH en rango indetectable (*Galofré, 2007*).

La observación periódica es una buena alternativa en pacientes ancianos con hiperfunción subclínica endógena con TSH entre 0,1 y 0,45 $\mu\text{U/mL}$. Esto nos va a ayudar a discernir los casos que van a requerir tratamiento con seguridad, de aquellos en los que simplemente la vigilancia es suficiente para tener bajo control el trastorno (*García et al, 2001*). Habrá que considerar la terapia con calcio y bifosfonatos en aquellos que tengan densidad mineral ósea disminuida (*Cooper, 2007; Cooper y Biondi, 2012*).

3.5. SÍNDROME DEL ENFERMO EUTIROIDEO

Se define como una TSH normal (o baja) con T_4 y T_3 disminuidas. Estos patrones en ocasiones son difíciles de interpretar porque pueden suceder como consecuencia de enfermedades no tiroideas (*Boelaert, 2013*).

3.5.1. PREVALENCIA

La prevalencia del SEE es elevada en los ancianos alcanzando el 32% en pacientes críticos hospitalizados (*Song et al, 1991; Chopra, 1997; Iervasi et al, 2003; Tognini et al, 2010*). Elevándose al 60-70% en pacientes ingresados en UCI (*Chopra, 1997; Adler y Wartofsky, 2007; Mingote et al, 2012*) y viéndose una prevalencia en otros estudios del 65% en pacientes mayores de 60 años hospitalizados (*Simons et al, 1990*).

3.5.2. ETIOLOGÍA

En los pacientes graves a menudo existe una supresión en la liberación de hormonas hipofisarias, que puede ser de carácter endógeno a causa de la ausencia de impulsos aferentes al hipotálamo o bien empeorar con el uso de determinados fármacos con efecto directo sobre la glándula tiroidea (por ejemplo la amiodarona y el litio), indirectamente afectando a las concentraciones de TSH (por ejemplo, los agentes dopaminérgicos, somatostatina o los glucocorticoides que actúan inhibiendo la TSH) (*Economidou et al, 2011*), fijando la tiroglobulina (TBG) (por ejemplo, la heparina) o impidiendo la conversión de T_4 a T_3 (por ejemplo, el propranolol o la amiodarona) (*Mitrou et al, 2011; Kundra y Burman, 2012*). Se debe hacer el diagnóstico diferencial con el hipotiroidismo de causa central y el hipertiroidismo subclínico a través de la clínica y los datos analíticos, puesto que el SEE es una disfunción transitoria que se suele normalizar una vez resuelta la enfermedad de base (*Boelaert, 2013*).

Las alteraciones a corto o largo plazo de la nutrición afectan al metabolismo de las hormonas tiroideas en la periferia. En las personas eutiroideas obesas o delgadas y en estado de inanición, la T_3 total y la T_3 libre en el suero disminuyen por debajo de lo normal. La concentración sérica de T_4 no suele modificarse. A medida que disminuyen las concentraciones séricas de T_3 se observa un aumento recíproco de las concentraciones de la rT_3 , habitualmente hasta valores el doble de lo normal, esto se debe a un aumento de su aclaramiento. Disminuye la desyodasa tipo 1 (disminuyendo la conversión de la T_4 a T_3) por inhibición renal y hepática. Por otra parte se incrementa el aclaramiento de la desyodasa tipo 3 por el hígado y las células inflamatorias, aumentando la rT_3 . Las concentraciones séricas de T_3 y rT_3 se normalizan rápidamente tras la administración de pequeñas cantidades de hidratos de carbono. Muchos autores consideran la disminución de la T_3 como un mecanismo de

adaptación para ahorrar energía y excretar nitrógeno (*DeGroot, 2010; Economidou et al, 2011; Farwell, 2013*).

En las biopsias analizadas de los pacientes críticos minutos después de fallecer en la UCI, se observa como en el hígado y en el músculo esquelético, existe una reducción de la desyodasa tipo 1 y aumenta la desyodasa tipo 3 (*Economidou et al, 2011*).

Los cambios de la función tiroidea son continuos y las anomalías progresivamente más graves a medida que empeora la situación clínica del paciente. La disfunción tiroidea que se observa asociada a la enfermedad puede dividirse en tres estadios (*Reed y Terry, 2004*) (Tabla 5).

Tabla 5: Estadios del SEE

	T4 LIBRE	T3 LIBRE	rT3	TSH
Estadio 1 (leve)	Normal	↓ hasta 50%	↑ hasta el doble	Normal
Estadio 2 (moderada)	Aumentada	↓ hasta 90%	↑ hasta varias veces	Normal
Estadio 3 (grave)	Disminuida	Indetectable	Variable	Disminuida

En el estadio 3 o grave, los pacientes están muy enfermos y puede constituir la fase preagónica de la enfermedad, siendo en estos pacientes la mortalidad muy elevada (*Miguel Bayarri et al, 2001*).

Además de los cambios en la regulación de la TSH y de las anomalías del metabolismo hormonal periférico, los pacientes también pueden presentar anomalías de la función tiroidea atribuibles a alteraciones de las proteínas de transporte circulantes y, especialmente en los pacientes con sepsis, debidas a la intensa

disminución de la afinidad de la TBG. La enfermedad y la cirugía disminuyen el pico pulsátil de TSH, presumiblemente reduciendo la liberación de TRH. Las neuronas específicas de la TRH en el núcleo periventricular del hipotálamo son necesarias para estimular la síntesis de la TSH hipofisaria y regular a su vez la síntesis de las hormonas tiroideas (*Fliers et al, 2001; Fliers et al, 2006*). En las autopsias de los pacientes con SEE también se ha observado pérdida de la expresión de los genes de la TRH (*Fliers et al, 1997*).

En los pacientes gravemente enfermos se observa una reducción de las concentraciones séricas de la TSH, durante la fase de recuperación esta hormona estimuladora puede aumentar por encima del intervalo normal y manteniéndose esta elevación de la concentración hasta la normalización de los niveles de la T_3 y de la T_4 libre. Si el aumento de la concentración de la TSH se asocia a unas concentraciones aún bajas de T_4 libre, este patrón puede prestarse a confusión, puesto que a excepción del contexto clínico, estos pacientes cumplen los criterios diagnósticos analíticos del hipotiroidismo primario. Por regla general durante su seguimiento se observa una normalización de la TSH y de la T_4 antes de 1 a 2 meses (*Reed y Terry, 2004*).

Como se ha mencionado previamente es preciso distinguir el SEE de los pacientes con hipotiroidismo de origen central, éste último será de más difícil diagnóstico, cuando se trata de pruebas de laboratorio rutinarias sobre pacientes críticos hospitalizados que no tenemos constancia de que presenten patología sobre el hipotálamo o la hipófisis (*Bao et al, 2012*). Por lo que tendremos que sospecharlo, siendo el pronóstico, manejo y tratamiento diferente.

3.5.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Estas anomalías en los parámetros analíticos de las hormonas tiroideas, normalmente no se expresan clínicamente y se consideran una respuesta sistémica a la enfermedad, tanto aguda como crónica (*Farwell, 2013*).

3.5.4. TRATAMIENTO Y DIFICULTADES

El tratamiento es controvertido, depende de si consideramos este síndrome como un proceso fisiológico que se desencadena en respuesta a una enfermedad, por lo que el uso de hormonas tiroideas empeoraría la situación, lo que tendríamos que tratar sería la enfermedad de base, o bien si lo consideramos un cambio patológico (*Economidou et al, 2011; Farwell, 2013*).

En los últimos estudios los niveles de T_3 bajos, parecen ser un indicador de mal pronóstico en los pacientes hospitalizados por problemas cardíacos e ICC (*Pingitore et al, 2005; Frey et al, 2013*). También se ha visto esto en los pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis (*Horacek et al, 2012*). Por eso algunos autores sugieren que se añada la determinación de los niveles de T_3 en el APACHE de las Unidades de Cuidados Intensivos (*Wang et al, 2012*). Existe la disyuntiva si se debería considerar el tratamiento con hormonas tiroideas y cuáles (*Kaptein et al, 2009*). Aunque la mayoría de los estudios no consideran indicada la terapia (*Farwell, 2008*).

En la desnutrición que se produce tras las cirugías, se ha observado que una intervención precoz con nutrición parenteral, previene el desarrollo del SEE (*Bernal, 2005*).

En varios consensos de EE.UU y Canadá, recomiendan usar bolos de T₃, vasopresina, metilprednisolona e insulina en los donantes cardíacos cuya fracción de eyección sea inferior al 45% (*Zaroff et al, 2002; Ladenson, 2011*).

Bernal en un estudio de 20 pacientes con clase III de la NYHA, vio que los pacientes sometidos a infusión intravenosa de T₃, presentaban una disminución en la noradrenalina, del pro-BNP y de la aldosterona con un incremento en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (*Bernal, 2005*).

4. INTERVALOS DE REFERENCIA DE LA TSH

En la última década existe un gran debate si se deberían aplicar los intervalos de referencia de la TSH en las personas ancianas (*Surks et al, 2010*).

La TSH es la hormona más sensible en ausencia de disfunción del hipotálamo y la hipófisis. Por lo que se están intentando determinar los límites de referencia de la TSH, especialmente el límite superior (*Surks et al, 2010*).

En el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) (*Hollowell et al, 2002*), realizado sobre población de los EE.UU, con un análisis detallado de TSH, T_4 y anticuerpos anti-tiroideos, se pudo observar como se incrementaba la prevalencia de la TSH por encima de $4,5 \mu\text{U/mL}$ con la edad, más de un 15% tenían más de 70 años sin enfermedad tiroidea o factores de riesgo para enfermedad tiroidea. El 85% de esa población tenían una T_4 normal, por lo tanto diagnosticados de hipotiroidismo subclínico.

En el 2003, la American Association of Clinical Endocrinologists recomendó una reducción en el límite superior de la TSH a $3,0 \mu\text{U/mL}$ (*Baskin et al, 2002*). Otros expertos recomendaron disminuir el límite superior a $2,5 \mu\text{U/mL}$ (*Stathatos y Wartofsky, 2002; Wartofsky y Dickey, 2005*). Estas recomendaciones resultaron controvertidas (*Fatourechi et al, 2003; Surks et al, 2005*). Si se admitía disminuir el intervalo superior de la TSH se multiplicarían por cuatro los pacientes que presentaran hipotiroidismo.

En los últimos estudios se ha visto como la genética influye tanto en las concentraciones de TSH como en las hormonas tiroideas (*Peeters et al, 2003; Atzmon, 2009 b*).

Como la TSH varía dependiendo del género, edad y raza (*Hollowell, et al. 2002; Surks y Boucai, 2010*). En una revisión reciente, se exponen posibles razones para las variaciones sufridas en la distribución Gaussiana de la TSH, en pacientes que no tienen enfermedad tiroidea; debidas a una variación diurna exagerada, cambios en

el ritmo circadiano de la TSH debido al trabajo, al ejercicio, a dormirse demasiado tarde, a mutaciones congénitas del receptor de la TSH o a la obesidad (*Surks et al, 2005*). Algún estudio añade la depresión como causa del incremento de la TSH (*Orth et al, 2001*).

En varios estudios se ha observado como con la edad se incrementa la media de la TSH, reflejando en esta población anciana de forma significativa un cambio en la distribución de la TSH y apoyando el uso de unos límites específicos para las referencias de esta hormona en la práctica clínica (*Surks et al, 2007; Atzmon et al, 2009 a; Atzmon et al, 2009 b; Boucai y Surks, 2009*).

5. ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN EL ANCIANO

Desde 1960 se conoce que con la edad se incrementan los anticuerpos, incluyendo los antitiroideos, tanto anti-TG como anti-TPO (*Hackett y Beech, 1960; Hijmans et al, 1984*). Estos hallazgos son evidentes fundamentalmente en mujeres mayores de 60 años (*Mariotti et al, 1992*). No se sabe si es debido a la enfermedad autoinmune propia del tiroides o como consecuencia de la edad sobre el sistema inmune sin estar directamente implicada la glándula tiroidea (*Mariotti et al, 1998*).

Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune no se incrementa con la edad, salvo la asociada al hipotiroidismo. El pico de incidencia tanto de la enfermedad de Graves como de la enfermedad de Hashimoto se da en la tercera y cuarta década de la vida, el mixedema primario por encima de los 60 años (*Mariotti et al, 1992*).

La prevalencia encontrada en algunos estudios como por ejemplo en Polonia, hablan de autoinmunidad positiva para anti-TPO del 17,4%, con mayor frecuencia en mujeres y sin encontrar diferencias significativas entre la población más joven y la anciana (*Bar-Andziak et al, 2012*).

En pacientes ancianos hospitalizados la prevalencia ha sido 15,3% para los anti-TPO y de 9,2% para los anti-TG, para ambos positivos del 19,3% (*Szabolcs et al, 1995*).

Se ha visto como en ancianos centenarios sanos no se incrementan los anticuerpos tiroideos (*Franceschi et al, 1995*), mientras que en ancianos hospitalizados si que aumentan (*Szabolcs et al, 1995*). Estos datos sugieren que el fenómeno de la autoinmunidad tiroidea no es consecuencia de la edad en sí misma, más bien de la expresión de la edad asociada a la enfermedad (*Mariotti et al, 1998*).

Parece que los anticuerpos detectados en el suero de los ancianos eutiroideos tienen diferentes epítomos en la tiroglobulina, en comparación con los anticuerpos de la

enfermedad tiroidea franca (*Bouanani et al, 1993*). Estos hallazgos no se confirman para los anticuerpos anti-TPO (*Aizawa et al, 1989*).

Es común, observar en ancianos el hipotiroidismo primario autoinmune, con una prevalencia del 0,5 al 6% en el franco y del 10-15% para el subclínico (*Mariotti et al, 1995; Chiovato et al, 1997*). Asociándose el hipotiroidismo de forma significativa con la positividad de los anticuerpos anti-TPO, pero no con los anti-TG (*Hollowell et al, 2002*).

En pacientes ancianos crónicos hospitalizados no se ha encontrado relación de la positividad de los anticuerpos antitiroideos con la severidad de la enfermedad no tiroidea, por lo que sólo recomiendan el cribaje de la autoinmunidad en aquellos casos que tenga alteración de la TSH (*Szabolcs et al, 1995*).

6. COMORBILIDAD ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

Existen diversas enfermedades asociadas a la disfunción tiroidea en los ancianos, como las cardiovasculares, deterioro cognitivo y depresión, osteoporosis y el deterioro funcional (*Aggarwal y Razvi, 2013*).

Los niveles elevados de TSH se asocian con un incremento en la mortalidad debido a enfermedad coronaria en mujeres, pero no se ha encontrado asociación entre la disfunción tiroidea y el riesgo de hospitalización por infarto agudo de miocardio (*Asvold et al, 2012*).

El hipotiroidismo subclínico puede asociarse con alteraciones cardiovasculares si la TSH es superior a 10 $\mu\text{U/mL}$, pero sin encontrar evidencia de que la población con TSH inferior a 10 $\mu\text{U/mL}$ las sufran (*Biondi et al, 2002; Hyland et al, 2013*). Otros estudios demuestran que la TSH elevada está asociada con mayor riesgo cardiovascular independientemente de la edad o la existencia de patología vascular previamente conocida (*Völzke et al, 2007*).

El hipertiroidismo subclínico está asociado con un incremento en la incidencia de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular y mortalidad, fundamentalmente cuando la TSH es inferior a 0,1 $\mu\text{U/mL}$ (*Collet et al, 2012*). Otro estudio de pacientes ancianos con elevado riesgo cardiovascular con hipertiroidismo subclínico persistente observa como se incrementan el número de hospitalizaciones a consecuencia de la insuficiencia cardíaca congestiva (*Nanchen et al, 2012*).

Existe controversia en los distintos estudios en la asociación del hipotiroidismo subclínico y el deterioro cognitivo en los ancianos (*Cook et al, 2002*).

El hipertiroidismo subclínico se asocia con una elevada incidencia de deterioro cognitivo, pero sin evidencia de que el uso de fármacos antitiroideos sirvan para

mejorar la demencia (*Gan y Pearce, 2012*). En otro estudio en varones reclutados en la comunidad, mayores de 70 años, se encontró que valores de T₄ elevados al inicio predecían la aparición de demencia durante una media de 5,9 años de seguimiento (*Yeap, et al, 2012*).

Algunos estudios han visto asociación entre disfunción tiroidea y depresión (*Cook et al, 2002*).

Pero otros observacionales no han demostrado la asociación de hipotiroidismo subclínico con alteraciones metabólicas, deterioro cognitivo, depresión o empeoramiento de la calidad de vida (*Park et al, 2010*).

Otros concluyen que los niveles elevados de TSH son significativamente más elevados en ancianos centenarios (con edad media de 98 años), en comparación con los casos controles ($p < .001$) (*Atzmon et al, 2009 a*). Esto quizás sea un mecanismo adaptativo para prevenir el catabolismo en los ancianos (*Van Den Beld et al, 2005; Papaleontiou y Haymart, 2012*). O debido a una predisposición genética (*Atzmon et al, 2009 a*).

El hipotiroidismo subclínico está asociado con una mayor supervivencia en los ancianos (*Gussekloo et al, 2004*). Mientras que el hipertiroidismo subclínico está asociado a mayor mortalidad fundamentalmente cardiovascular (*Parle et al, 2001*).

Por lo que el hipotiroidismo subclínico no debería tratarse de forma rutinaria si la TSH es inferior a 10 $\mu\text{U/mL}$ y si el paciente está asintomático. En el hipertiroidismo subclínico debería ser evaluado el riesgo cardiovascular y la comorbilidad, para tomar la decisión de comenzar el tratamiento con antitiroideos, especialmente en aquellos pacientes que tienen TSH inferior a 0,1 $\mu\text{U/mL}$ (*Aggarwal y Razvi, 2013*).

Muchos estudios relacionan la disfunción tiroidea con el riesgo de fractura de cadera especialmente en mujeres e incluso con el de la fractura vertebral, si presentaban niveles de TSH $\leq 0,1 \mu\text{U/mL}$ (*Bauer et al, 2001*). Aunque en otros estudios se ha observado que eran los hombres los que tenían más riesgo que las mujeres de padecer fracturas de cadera (*Schuit et al, 2004*).

Recientemente se han publicado dos estudios que ponen en relación el hipotiroidismo subclínico con el síndrome metabólico en los ancianos (*Waring et al, 2012; Heima et al, 2012*).

La enfermedad tiroidea subclínica endógena se ha visto que no se relaciona con las alteraciones físicas, función cognitiva, depresión y mortalidad en ancianos (*Jongh et al, 2011*). Esto hace que no se puedan atribuir determinados síntomas a la disfunción subclínica, cuestionando si su tratamiento tendría efectos beneficiosos.

En los últimos estudios no se ha encontrado evidencia entre la disfunción tiroidea subclínica y que ésta produzca una reducción en la capacidad funcional de los ancianos o disminuya las actividades básicas de la vida diaria (*Virgini et al, 2013; Formiga et al, 2013*), aunque en este estudio de Virgini et al, se realizó un seguimiento de los pacientes durante una media de 3,2 años, pero se excluían los ancianos con MM <24/30 y en los que se detectaba un deterioro funcional. Sin embargo otros concluyen que los ancianos con niveles bajos de TSH, pero dentro del intervalo considerado normal, se asocian al deterioro cognitivo y la demencia (*Moon et al, 2014*).

Respecto al SEE se ha relacionado con la tuberculosis, infartos de miocardio, cirugía general, traumatológica y en operaciones con by-pass coronarios (*Plikat et al, 2007*).

La concentración de T_3 baja, se ha visto que es un factor directamente implicado en la evolución y mal pronóstico de los pacientes con enfermedad cardíaca (*Iervasi et al, 2003*). Está asociado con peor recuperación funcional una vez dados de alta los pacientes con infarto cerebral agudo (*Alevizaki et al, 2007*).

El SEE se asocia también con la enfermedad crónica, como la EPOC, (*Karadag et al, 2007*).

En el caso de los pacientes con insuficiencia renal aguda, la alteración tiroidea más frecuentemente asociada es el SEE, recuperándose a medida que mejora la función renal (*Iglesias et al, 2013 a*).

En el estudio realizado en una UCI por Plikat et al, se vio como en cuanto al SEE, los pacientes que tenían la T₃ disminuida tenían menor supervivencia y peor pronóstico de la enfermedad (*Plikat et al, 2007*).

7. MORTALIDAD ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN

TIROIDEA

No existen estudios concluyentes que demuestren que el hipotiroidismo subclínico se asocie a una mayor mortalidad por cualquier causa (*Imaizumi et al, 2004*). Igualmente no existe una evidencia clara que demuestre que el tratamiento con levotiroxina disminuya la mortalidad (*Surks et al, 2004*).

El hipertiroidismo franco y menos frecuentemente el hipertiroidismo subclínico se asocian a cambios cardiovasculares como: elevación de la presión arterial, intolerancia al ejercicio, aumento del riesgo de padecer fibrilación auricular e incremento de la masa cardíaca, especialmente la hipertrofia ventricular izquierda en el subclínico, con el consiguiente aumento de la mortalidad por esta causa (*Dorr et al, 2005*). Varios estudios han encontrado que los niveles bajos de TSH se asocian con un incremento de la mortalidad cardiovascular en ancianos (*Rodondi et al, 2008; Papaleontiou y Haymart, 2012*). Parle y colaboradores vieron como una sola medición de TSH baja en personas mayores de 60 años estaba asociada con un aumento de la mortalidad por todas las causas y en particular la mortalidad debida a enfermedades circulatorias y cardiovasculares (*Parle et al, 2001*). Otros estudios sugieren que el descenso de la TSH y el incremento de la T_4 aumentan la mortalidad en pacientes ancianos (*Gussekloo et al, 2004; Singer, 2006; Gussekloo et al, 2006*).

Los niveles bajos de T_3 característicos del SEE son un potente predictor de mortalidad en los pacientes con ICC (*Moruzzi et al, 1996; Iervasi et al, 2003; Pingitore et al, 2005; Frey et al, 2013*) o en los pacientes tras un transplante de médula ósea (*Vexiau et al, 1993*), en pacientes en hemodiálisis, con insuficiencia respiratoria aguda (*Koenig, 2008*) y con infartos cerebrales agudos (*Alevizaki et al, 2007*).

En otros estudios se ha observado también que la presencia del SEE está asociado con un incremento en la mortalidad en pacientes críticos (*Maldonado et al, 1992; Tognini et al, 2010*). En un estudio realizado sobre enfermos ingresado en UCI en España, de V. Miguel Bayarri et al, observaron como la patología isquémica aguda presentaba menor prevalencia de SEE que el resto de las patologías y que aquellos pacientes que desarrollaban el SEE tipo II descrito con anterioridad tenían mayor mortalidad (*Miguel Bayarri et al, 2001*).

El síndrome de la T_3 baja se ha confirmado como el factor pronóstico más importante para la supervivencia a corto plazo en pacientes ancianos (*Bossoni et al, 2002 a*), observándose una correlación inversa de la mortalidad con los niveles de T_3 (*Tognini et al, 2010*).

En los últimos estudios de pacientes muy ancianos se apoya que el síndrome de T_3 baja sea un factor pronóstico independiente de supervivencia a corto plazo, pero no a largo plazo. En los pacientes ancianos eutiroideos, el aumento de los niveles de T_4 es un marcador débil de peor supervivencia a largo plazo (*Alfieri et al, 2013*). Se ha visto que las alteraciones en los test de disfunción tiroidea durante la hospitalización están asociados con la mortalidad a largo plazo en pacientes ancianos, en particular los niveles de T_3 baja que se relacionan con todas las causas de mortalidad y las cardiovasculares (*Iglesias et al, 2013 b*).

En los pacientes de UCI, la T_3 es el factor más potente para predecir mortalidad, superior a la PCR y al NT-proBNP. Por lo que sus autores recomiendan añadir los niveles de T_3 al APACHE II, para predecir la mortalidad y gravedad en los pacientes ingresados en UCI (*Wang et al, 2012*).

8. CRIBAJE DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN LOS ANCIANOS

La conveniencia de realizar un cribaje de disfunción tiroidea en los ancianos es objeto de gran controversia. Hay autores que apoyan la determinación sistemática de TSH a todos los ancianos, mientras que otros consideran que no está justificado (*Goldberg y Chavin, 1997; Attia et al, 1999*).

En el caso de los pacientes ancianos hospitalizados Simons et al, recomendaban en base a sus resultados el cribaje de estos pacientes, puesto que no presentaban síntomas de enfermedad tiroidea al ingreso (*Simons et al, 1990*), años más tarde Rotman-Pikielny et al, llegaban a la misma conclusión (*Rotman-Pikielny et al, 2008*). Y es lo mismo que se concluía en el estudio de Trivalle, debido al curso oligosintomático de estos pacientes (*Trivalle et al, 1996*). El estudio que hizo Canaris et al, sobre población con intervalo de edad entre los 20-87 años, también sugería que el cribaje sería efectivo, porque no existían diferencias en la prevalencia de los síntomas que tenían los eutiroideos con respecto a los que se les diagnosticaba de hipofunción tiroidea (*Canaris et al, 2013*).

Los expertos de la Asociación Americana del Tiroides recomiendan iniciar el cribaje de disfunción tiroidea a todas las personas mayores de 35 años, realizando una determinación de TSH cada 5 años (*Ladenson et al, 2000*). Otros lo recomiendan en personas mayores especialmente en mujeres (*Baskin et al, 2002*).

Los siguientes puntos apoyarían el cribaje (*Pedreira y Robles, 2003*):

- Determinar la TSH es una prueba sencilla y relativamente barata.

- Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo no conocido en ancianos tienen una elevada prevalencia.
- El hipotiroidismo subclínico puede progresar a hipotiroidismo franco y asociarse con dislipemias y deterioro cognitivo.
- El hipertiroidismo subclínico se asocia con una mayor incidencia de fibrilación auricular, osteopenia y mayor mortalidad cardiovascular (*Parle et al, 1991*).
- Los síntomas de la disfunción tiroidea en ancianos se pueden confundir con el envejecimiento normal.
- En la población anciana sana institucionalizada un alto porcentaje de la disfunción tiroidea pasa desapercibido sólo con la exploración clínica.
- Existe un tratamiento fácil con efectos beneficiosos.

Por otra parte hay algunos autores que no recomiendan el cribaje de los pacientes hospitalizados, puesto que si el resultado es un SEE, no se va a poder ofrecer un tratamiento hormonal sustitutivo eficaz (*Brent y Hershman, 1986*), aunque otros estudios apoyan la determinación no sólo de TSH, también de T_4 y T_3 porque se ha comprobado que la T_3 baja es el factor pronóstico más importante de supervivencia en pacientes ancianos hospitalizados (*Tognini et al, 2010*).

9. HISTORIA NATURAL DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA SUBCLÍNICA EN EL ANCIANO

En los últimos años la disfunción tiroidea subclínica en los ancianos está originando debate. Para algunos autores existen cambios familiares, genéticos, medioambientales que modifican la TSH (*Lauberg et al, 2011*) y por otra parte contamos con un intervalo de referencia de la TSH no ajustado para la población anciana, por lo que su diagnóstico podría estar sobreestimado (*Andersen et al, 2002; Boucai et al, 2009*). Con la edad pueden aumentar los niveles de TSH, unos postulan que es debido a cambios en la glicosilación de la TSH, con una consecuente disminución de su actividad biológica, otros dicen que es debido a una disminución en la sensibilidad del tiroides por la TSH (*Tabatabaie y Surks, 2013*), que podría ser por la influencia no sólo de la edad, también de determinados medicamentos (*Surks et al, 2007*).

El hipotiroidismo subclínico normalmente es reversible en muchos casos, especialmente cuando las concentraciones de TSH son inferiores a 10 $\mu\text{U/mL}$ (*Díez et al, 2005 b*). Si la TSH es superior a 10 $\mu\text{U/mL}$, el sexo es femenino y existe la presencia de anticuerpos anti-TPO se asocia el riesgo de progresar a hipotiroidismo franco. Otros autores a la positividad de los anticuerpos anti-TPO, añaden la ingesta elevada de yodo como factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo franco (*Li et al, 2008*). La TSH superior a 2,5 $\mu\text{U/mL}$ y la presencia de anticuerpos antitiroideos eran factores de riesgo a largo plazo para desarrollar hipotiroidismo en tres estudios longitudinales (*Vanderpump et al, 1995; Li et al, 2008; Walsh et al, 2010*). El intervalo anual de progresión a enfermedad franca era de aproximadamente el 4% en mujeres con aumento de la TSH y anticuerpos antitiroideos positivos, del 2,4% de estos sólo

con TSH elevada y del 1,3% con anticuerpos tiroideos positivos (*Cooper y Biondi, 2012*).

Un estudio de una gran población mostró que los pacientes con hipotiroidismo subclínico volvían a tener la TSH en rango considerado normal aproximadamente en un 60% en un intervalo de unos 5 años y únicamente el 2,9% de la población progresaba a hipotiroidismo con TSH superior a 10 $\mu\text{U/mL}$ (*Meyerovitch et al, 2007*).

Otro estudio en ancianos ha encontrado que sólo en el 56% de los hipotiroidismos subclínicos sin tratamiento persistía la elevación de la TSH después de 4 años (*Somwaru et al, 2012*).

En algunos estudios longitudinales se concluye que la TSH entre 2,5 y 4,0 $\mu\text{U/mL}$ combinada con la positividad de los anticuerpos tiroideos aumenta el riesgo de desarrollar hipotiroidismo a largo plazo (*Walsh et al, 2010*).

En otro estudio sobre mujeres con hipotiroidismo subclínico se observó que después de un periodo de seguimiento de 9,2 años el 28% de las pacientes desarrollaban hipotiroidismo franco, el 68% continuaban con el hipotiroidismo subclínico y sólo el 4% se normalizaban, ninguna desarrolló hipertiroidismo. Esta evolución a hipotiroidismo franco depende fundamentalmente de los niveles iniciales de TSH, como se ha visto en otros estudios (*Vanderpump et al, 1995*), de la reserva tiroidea (incremento de la T_3 después de la administración de la TRH) y de la positividad de los anticuerpos anti-TPO (*Huber et al, 2001*).

En otro estudio realizado sobre 40 pacientes con hipotiroidismo subclínico normalizaron su TSH con una media de seguimineto de 18 meses, 25 pacientes lo hicieron en el primer año y 27 pacientes durante el segundo año, 10 pacientes al cuarto o quinto año, sólo cuatro pacientes disminuyeron la TSH por debajo de 2 $\mu\text{U/mL}$. La normalización no se relacionaba con la autoinmunidad tiroidea ni con otros factores clínicos (*Díez et al, 2005 b*). Pero sin existir relación entre la persistencia de hipotiroidismo subclínico con los efectos adversos cardiovasculares (*Hyland et al, 2013*) o la mortalidad (*De Jongh et al, 2011*).

Estos últimos estudios cuestionan si es preciso tratar el hipotiroidismo subclínico, puesto que puede ser debido a una elevación transitoria de la TSH, el beneficio del tratamiento es incierto y además se puede llevar a una sobredosificación de levotiroxina en los ancianos (*Tabatabaie y Surks, 2013*).

Es importante conocer si los pacientes tienen verdaderamente hipotiroidismo subclínico, qué factores de riesgo presentan y si son subsidiarios de recibir o no tratamiento sustitutivo.

El descenso persistente de la TSH en el hipertiroidismo subclínico, también se ha estudiado recientemente. En una gran cohorte de población se vio como la TSH, volvía al rango considerado normal en el 50% de la población a los 5 años (*Meyerovitch et al, 2007*). En otro estudio se ha visto como los pacientes con TSH baja volvían a la normalidad en un 17,2% a los 2 años y en un 35,6% a los 7 años. (*Vadiveloo et al, 2011*). Otros autores concluyeron que el 41% de los pacientes con TSH baja volvían a la normalidad aproximadamente en un intervalo de 2 años (*Fortinsky et al, 2012*). Ambos estudios tienen hallazgos similares, menos del 10% progresan a hipertiroidismo franco (*Tabatabaie y Surks, 2013*). Estos mismos estudios han visto en el caso del primero para población general, la asociación del hipertiroidismo subclínico con las enfermedades cardiovasculares no letales y con la mortalidad (*Vadiveloo et al, 2011*) y en el caso del segundo como en pacientes ancianos no existía asociación con la mortalidad cardiovascular (*Fortinsky et al, 2012*). En otro estudio de Reino Unido, el 11,8% de los pacientes con hipertiroidismo subclínico endógeno progresaban a hipertiroidismo franco, pero en mayor proporción los que tenían $TSH < 0,1 \mu U/mL$ con un 20,3%, en comparación con el 6,8% para aquellos con TSH entre 0,1 - 0,39 $\mu U/mL$ (*Das et al, 2012*).

APORTACIÓN PERSONAL

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

En el estudio transversal:

- En los pacientes ancianos durante el ingreso hospitalario por enfermedad aguda si se realiza el cribaje de función tiroidea aumentará la detección de la disfunción tiroidea no conocida, permitiendo su diagnóstico temprano y su tratamiento con eficacia incuestionable.
- La identificación temprana de la disfunción tiroidea durante el ingreso hospitalario nos permitirá la mejora de otros aspectos clínicos y analíticos, que se encuentran relacionados con esta patología como pueden ser, el perfil lipídico, la cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, osteoporosis, deterioro funcional y cognitivo, e incluso llegar a predecir la gravedad y la mortalidad intrahospitalaria.

En el estudio de seguimiento:

- En los pacientes ancianos con disfunción tiroidea subclínica o no susceptible de tratamiento, el seguimiento de dicha disfunción a lo largo de los meses nos mostrará como alcanzan el grado de eutiroidismo de forma espontánea y la disminución de la expresión de los anticuerpos anti-tiroideos, una vez resuelto el proceso agudo. Lo que hará plantearnos la necesidad o no de tratamiento farmacológico en la disfunción tiroidea asintomática.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos principales del presente proyecto de investigación son:

En el estudio transversal:

1. Determinar la prevalencia de disfunción tiroidea (hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo franco, hipertiroidismo subclínico y SEE) en pacientes ingresados en una Unidad Geriátrica de Agudos, por cualquier motivo.
2. Cuantificar el título de anticuerpos antitiroideos para determinar la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune.
3. Conocer la etiología más frecuente de la disfunción tiroidea en pacientes ingresados.
4. Demostrar la asociación de la disfunción tiroidea con los tratamientos de uso más común en ancianos, la comorbilidad, el deterioro funcional y mental.
5. Demostrar la asociación de la disfunción tiroidea y la mortalidad intrahospitalaria en una UGA.

En el estudio de seguimiento:

1. Valorar el comportamiento de la disfunción tiroidea asintomática diagnosticada al ingreso a lo largo del tiempo.
2. Analizar las características clínicas, analíticas, funcionales y mentales que predicen la normalización de la disfunción tiroidea asintomática, con el paso de los meses.

Los objetivos secundarios:

En el estudio transversal:

1. Conocer las características clínicas y analíticas de una población geriátrica hospitalizada en una Unidad de Agudos.
2. Conocer los fármacos de uso más común en ancianos hospitalizados.
3. Conocer la morbilidad y la mortalidad durante el ingreso hospitalario.

En el estudio de seguimiento:

1. Conocer las características clínicas y analíticas de los pacientes con disfunción tiroidea asintomática a lo largo de los meses.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

1. SUJETOS DE ESTUDIO

El estudio se realizó en pacientes mayores de 65 años ingresados en el Servicio de Geriátría del Hospital General de Segovia, bien procedentes del Servicio de Urgencias como consecuencia de un proceso agudo intercurrente, de las Consultas Externas del Servicio de Geriátría o por ingreso programado para estudio desde Atención Primaria. El periodo de inclusión fue desde el 1 de mayo del 2005 al 30 de abril del 2006, con un periodo de seguimiento a su vez de 12 meses para los pacientes con disfunción tiroidea no tratada.

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron en el estudio transversal todos aquellos pacientes que firmaron el consentimiento informado bien ellos mismos o sus familiares en representación.

Criterios de exclusión:

- Todos los pacientes que no firmaron el consentimiento informado.
- En el estudio transversal y longitudinal todos aquellos pacientes a los que no se les pudo extraer la analítica completa para los test de función tiroidea (TSH, T4 y T3), por cualquier motivo (cambio de residencia, imposibilidad de seguimiento, mal procesamiento de la muestra, éxitus etc)
- En el estudio de seguimiento aquellos pacientes que tenían normofunción tiroidea al ingreso en la UGA o cuando iniciaban tratamiento específico para la disfunción tiroidea.

2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Uno de los objetivos ha sido estimar la prevalencia de disfunción tiroidea en la población anciana hospitalizada. Se puede esperar encontrar por los datos extraídos de la literatura una prevalencia entre el 6 y 15%. En función de un hipotético punto medio de dicha prevalencia, el tamaño calculado de la muestra fue de 420 casos, con una confianza del 95,5% y una precisión del $\pm 2,75\%$, a los que se debería añadir alrededor de un 10% para prevenir las posibles pérdidas de datos.

La cuantificación en cada paciente participante de las concentraciones de TSH y hormonas tiroideas nos permitirá establecer la proporción de individuos con las cinco formas de disfunción tiroidea contempladas. A su vez subdividir el SEE en los 6 tipos que presentaremos a continuación. Mediante la determinación de anticuerpos antitiroideos se pretende averiguar la proporción de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune asintomática y estimar la etiología en los casos de disfunción tiroidea. Los datos obtenidos permitirán también el cálculo de las frecuencias de presentación de las distintas formas y grados de la disfunción tiroidea en los pacientes divididos por grupos de edad y género. También podremos examinar las asociaciones entre las disfunciones tiroideas y las distintas variables clínicas y analíticas recogidas en los formularios.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se efectuó completando un formulario por paciente que incluía datos de naturaleza clínica y datos analíticos. Los datos clínicos, que se detallarán más adelante, se obtuvieron a través de la revisión de la historia clínica, anamnesis y exploración física de los pacientes.

Tras el ingreso se procedía a la extracción analítica de una muestra de sangre venosa antecubital. La extracción se realizaba de forma simultánea a la necesaria para la evaluación analítica del paciente a las 8:00 horas de la primera mañana laboral, siendo inmediatamente centrifugada y refrigerada a -20°C hasta el análisis, por un analizador de electroemiluminiscencia (Roche). Para los propósitos de este estudio se determinarán las concentraciones séricas de TSH, T_4 libre y T_3 libre. La autoinmunidad tiroidea mediante la cuantificación de los niveles de anticuerpos antitiroideos, es decir, anti-TPO y anti-TG.

Los pacientes que fueron diagnosticados durante el ingreso de disfunción tiroidea y que no recibían tratamiento específico para la misma fueron seguidos durante un año. El estudio analítico (a excepción de los anticuerpos tiroideos) se repitió al mes, tres y seis meses tras el alta hospitalaria. A los 12 meses se repitieron también los anticuerpos antitiroideos junto con el resto de determinaciones.

Se registraron los siguientes datos (Anexo I y II):

Datos clínicos:

- Datos de identificación y demográficos (edad, sexo).
- Datos de exploración física: peso, talla, tensión arterial. Clasificando el bocio según los diferentes estudios epidemiológicos en:

Estadio 0: bocio detectable sólo por la palpación y no visible, incluso con el cuello extendido

Estadio I: bocio palpable y visible sólo con el cuello extendido

Estadio II: bocio visible con el cuello en posición normal

Estadio III: bocio de gran tamaño visible a considerable distancia

- Datos del ingreso: con registro del motivo principal al alta.
- Otros antecedentes patológicos: se recogieron mediante anamnesis detallada todas las enfermedades padecidas por el paciente. Se tuvieron en cuenta especialmente, por la relación con la disfunción tiroidea, las dislipemias, cardiopatías y las enfermedades de origen autoinmune. Se distinguió claramente entre la existencia de disfunción tiroidea previa realización del estudio y la disfunción tiroidea detectada durante el estudio.
- Fármacos de uso crónico: se registraron los fármacos utilizados para el tratamiento de sus enfermedades. Especialmente aquellos que podían interferir con la síntesis, secreción, transporte o metabolismo de las hormonas tiroideas, tales como el litio, yoduros, amiodarona, bloqueantes beta-adrenérgicos, anticomiciales, glucocorticoides. Se interrogó por la posible administración de preparados que contuvieran hormonas tiroideas o fármacos antitiroideos.
- Valoración funcional: La situación funcional al ingreso y al alta fue evaluada mediante el Índice de Barthel y la Escala de incapacidad física del Servicio de Geriátría del Hospital Central de la Cruz Roja de Madrid. El Índice de Barthel en su versión modificada de Shah, evalúa 10 actividades básicas de la vida diaria con una puntuación que oscila entre 0 (máxima dependencia) a 100 (máxima independencia) y se han establecido puntos de corte intermedios que ilustran el grado de gravedad de la dependencia de otra persona para realizar dichas actividades (0-20: total; 20-40: severa o ayuda continua de una persona fuerte o entrenada; 40-60: moderada o ayuda frecuente de otra persona; 60-90: leve o ayuda ocasional de una persona, y > 90: habitualmente independiente en domicilio) (*Dorevitch et al, 1992*). La escala de la Cruz Roja Física divide al paciente en 5 grados distintos del 0 donde el paciente tiene la máxima

independencia al 5 que corresponde con la máxima dependencia (*Salgado et al, 2002 b*).

- Valoración mental: se utilizó la Escala de incapacidad psíquica del Servicio de Geriátrica del Hospital Central de la Cruz Roja de Madrid. Esta escala divide al paciente en 5 grados distintos del 0 donde se está totalmente normal al 5 que corresponde con demencia muy evidente, con desconocimiento de los familiares más cercanos, con vida vegetativa con o sin agresividad e incontinencia total (*Salgado et al, 2002 b*).
- Valoración social: se registró el lugar de residencia de los pacientes.

Datos analíticos:

- Glucemia basal, creatinina, ácido úrico, proteínas totales y albúmina.
- Perfil lipídico: colesterol, (HDL-colesterol, LDL-colesterol), triglicéridos.
- Función tiroidea: TSH, T₄ libre y T₃ libre.
- Autoinmunidad tiroidea: anti- TPO, anti-TG.

4. VARIABLES

Los datos obtenidos con las determinaciones de hormonas tiroideas y de TSH se emplearon para clasificar a todos los participantes del estudio como eutiroideos o bien como portadores de alguna disfunción tiroidea.

El diagnóstico de hipotiroidismo primario se considera cuando el paciente presenta simultáneamente concentraciones de T_4 libre por debajo del límite inferior de la normalidad y concentraciones de TSH superiores al límite superior del intervalo de referencia de esta hormona. Se consideran dos grados de hipofunción tiroidea: hipotiroidismo franco, cuando se cumplen los dos criterios analíticos anteriores, e hipotiroidismo subclínico, cuando el paciente presenta elevación de las concentraciones de TSH en presencia de concentraciones normales de T_4 libre.

El diagnóstico de hipertiroidismo franco queda establecido ante la presencia de concentraciones de T_4 libre o de T_3 libre por encima del límite superior de la normalidad, simultáneamente con concentraciones inhibidas de TSH. La presencia de una concentración de TSH por debajo del límite inferior de la normalidad junto con concentraciones normales de T_4 libre y de T_3 libre son diagnósticos de hipertiroidismo subclínico.

La siguiente tabla 6 nos muestra las posibilidades diagnósticas finales:

Tabla 6: Posibilidades diagnósticas finales

Diagnóstico	TSH	Hormonas tiroideas
Función tiroidea normal	Normal	Normales
Hipertiroidismo franco	Baja	T ₄ libre o T ₃ libre elevada
Hipertiroidismo subclínico	Baja	T ₄ libre y T ₃ normales
Hipotiroidismo franco	Alta	T ₄ libre baja
Hipotiroidismo subclínico	Alta	T ₄ libre normal

El diagnóstico de SEE se realiza cuando nos encontramos las siguientes situaciones (Tabla 7):

Tabla 7: Posibilidades diagnósticas del SEE

TSH	T4 libre	T3 libre
Normal	Normal	Baja
Normal/baja*	Baja	Baja
Normal	Alta	Normal

*Esta situación podría corresponder a un hipotiroidismo de origen central debiendo ser confirmado al mes del alta mediante la repetición de nuevas hormonas tiroideas una vez controlada la situación aguda.

Los pacientes con SEE les clasificamos a su vez en 6 tipos según los niveles de T₄ y T₃ libres: 4 de ellos con valores T₃ baja y T₄ normal o baja (tipo 1, TSH y T₄ normal ; tipo 2, TSH baja y T₄ normal; tipo 3, TSH y T₄ bajas; y tipo 4, TSH normal y T₄ baja) y 2 con T₄ alta y T₃ baja o normal (tipo 5, TSH y T₃ normal; y tipo 6, TSH normal y T₃ baja). Quedando registrados en la siguiente tabla 8:

Tabla 8: Tipos de SEE

SEE	TSH	T ₄ libre	T ₃ libre
Tipo 1	Normal	Normal	Baja
Tipo 2	Baja	Normal	Baja
Tipo 3	Baja	Baja	Baja
Tipo 4	Normal	Baja	Baja
Tipo 5	Normal	Alta	Normal
Tipo 6	Normal	Alta	Baja

El hipotiroidismo secundario o central se diagnosticó cuando los niveles de T₄ libre estaban bajos y cuando la TSH estaba normal o baja y asociada con lesión hipotalámica-hipofisaria.

Según los resultados de las determinaciones de anticuerpos anti-TPO y anti-TG los pacientes se clasificaron en grupos de autoinmunidad positiva, cuando el título de alguno de estos anticuerpos era superior al intervalo de referencia, y autoinmunidad negativa, cuando el título de ambos anticuerpos era normal.

Las determinaciones de hormonas tiroideas y de TSH se repitieron al mes, 3, 6 y 12 meses tras el alta hospitalaria. El resto de las exploraciones complementarias relacionadas con el estudio de la patología tiroidea (ecografía tiroidea, anticuerpos anti-receptor de TSH o TSI, etc) se realizaron en función de los hallazgos obtenidos en la primera determinación y fueron encaminadas a realizar un diagnóstico etiológico de la disfunción tiroidea.

Aquellos pacientes que iniciaron tratamiento para la disfunción tiroidea salieron del estudio y tan sólo fueron seguidos durante el año previsto aquellos pacientes que permanecieron sin tratamiento para el problema tiroideo. Obviamente los pacientes que iniciaron el tratamiento fueron tenidos en cuenta a la hora de la evaluación estadística y se contemplaron en el momento en el que iniciaron dicho tratamiento que pudo ser al ingreso o en alguna de las evaluaciones realizadas tras el alta.

La cuantificación de TSH, T_4 libre y T_3 libre se realizó mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA" en un analizador E170 (Roche Diagnostics). La sensibilidad del ensayo para la TSH, T_4 libre y T_3 libre fue de 0,005 μ U/ml, 0,3 pmol/l y 0,4 pmol/l, respectivamente. Los valores de referencia fueron: TSH 0,4 - 5,0 μ U/ml; T_4 libre 11 - 23 pmol/l; y T_3 libre 3,95 - 6,8 pmol/l. El estado de autoinmunidad tiroidea se evaluó mediante la determinación de anticuerpos anti-peroxidasa y antitiroglobulina, mediante un ensayo inmunoabsorbente (ImmuLisa, Immco Diagnostics, Inc, Buffalo, NY, USA). La positividad para los anticuerpos se consideró cuando el título de anticuerpos fue de al menos 150 U/ml para los anticuerpos antiperoxidasas y de 50 U/ml para los antitiroglobulina.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cuantitativos se han descrito como media \pm desviación típica, en los casos en que la distribución se ajustaba a una normal, y como mediana y recorrido intercuartílico (Q1, Q3) en los casos en que no se cumplía esta condición. Los datos cualitativos se han expresado como porcentajes o proporciones. Se han calculado estimaciones puntuales y por intervalo de confianza del 95% para la prevalencia de disfunción tiroidea total, así como la prevalencia de hipotiroidismo, hipertiroidismo, SEE y enfermedad tiroidea autoinmune.

Para la comparación de medias de variables cuantitativas entre distintos grupos de pacientes se ha empleado la prueba de la t de Student para datos no apareados en casos de distribuciones normales y el test no paramétrico de Mann Whitney para datos con grave desajuste sobre el modelo normal. Para la comparación de proporciones se ha empleado la prueba de la Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher cuando ha sido necesaria. Se ha tomado como límite para la significación estadística el valor de $p < ,05$.

6. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

El objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de disfunción tiroidea y autoinmunidad tiroidea en una gran cohorte de pacientes ancianos hospitalizados, con un diseño de corte transversal, y sin interferir en ningún momento con la actividad clínica habitual en las revisiones de los pacientes. La limitación mayor fue la que se deriva de la recolección de los datos de un gran número de sujetos, así como el realizar un adecuado seguimiento por parte de los especialistas del Servicio de Geriátría durante un año tras el ingreso hospitalario.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto fue presentado y aprobado por la Comisión Ética y de Investigación del Hospital General de Segovia.

Cada uno de los pacientes y/o sus familiares (en caso de incapacidad) que entraron a formar parte del estudio fue informado verbalmente y a través de un documento de información al paciente. Asimismo, el paciente o sus familiares firmaron un documento de consentimiento informado.

8. PLAN DE TRABAJO

El estudio de prevalencia se realizó durante un periodo de 12 meses. Durante este tiempo se hizo el reclutamiento y el seguimiento durante otros 12 meses de los ancianos hospitalizados de forma consecutiva, según fueron ingresando en el hospital, se fueron cumplimentando los protocolos, realizando las extracciones sanguíneas y las determinaciones bioquímicas (Anexo I y II).

RESULTADOS

RESULTADOS

1. RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSVERSAL

1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Durante los meses de mayo de 2005 hasta abril de 2006, ambos inclusive, se analizaron finalmente 450 pacientes ingresados en la Unidad Geriátrica de Agudos, 62% (279) mujeres y 38% (171) varones, siendo las mujeres mayoría estadísticamente significativa con $p<,001$ ($\text{Chi}^2=25,92$; 1 gl; $p=,000$).

La edad media de la serie completa fue de $85,53 \pm 6,57$ años (IC 95%: 84,92 – 86,14) dentro de un rango de 61-101 con mediana de 86. Las mujeres con una edad media de $86,25 \pm 6,55$ años (IC 95%: 85,48 – 87,02) mayor que la edad de los varones $84,36 \pm 6,46$ años (IC95%: 83,39 – 85,34) siendo la diferencia estadísticamente significativa con $p<,05$ ($T=2,98$; 448 gl; $p=,003$).

Un 65,1% (293 de 450) vivían en su propio domicilio y el restante 34,9% (157) en residencia, siendo la diferencia significativa con $p<,001$ ($\text{Chi}^2=41,10$; 1 gl; $p=,000$). Entre las mujeres vivían en domicilio un 63,1% (176) y entre los varones un 68,4% (117), esta diferencia no alcanzaba significación con $p>,05$ ($\text{Chi}^2=1,22$; 1 gl; $p=,249$).

Respecto al resto de variables clínicas (IMC, tensión arterial sistólica y diastólica y Barthel al ingreso) no existían diferencias significativas en cuanto al género. En el Barthel al alta aparecían diferencias casi significativas con $p>,05$ pero $<,10$, con mayor dependencia funcional las mujeres que los varones (Tabla 9).

Tabla 9: Características de la muestra. Comparación por GÉNERO

Variables	Media \pm D.T. Rango (IC 95%)	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
IMC (N=52)	27,24 \pm 5,17 (25,81 ; 28,68) 17,14 – 44,44	
<i>Varones (N=23)</i>	27,30 \pm 6,31 (24,90 ; 29,70) 17,14 – 44,44	T=0,10 ; 50 gl ; P=,927 ^{NS} U=314,500; P=,726 ^{NS}
<i>Mujeres (N=29)</i>	27,17 \pm 3,35 (25,72 ; 28,61) 22,84 – 35,56	
TAS (N=440)	131,38 \pm 27,08 (128,85 ; 133,92) 65 – 220	
<i>Varones (N=169)</i>	130,36 \pm 28,08 (126,10 ; 134,62) 80 – 220	T=0,63; 438 gl; P=,532 ^{NS} U=21577,500; P=,306 ^{NS}
<i>Mujeres (N=271)</i>	132,02 \pm 26,46 (128,86 ; 135,19) 65 – 210	
TAD (N=439)	72,65 \pm 14,89 (71,26 ; 74,05) 30 – 120	
<i>Varones (N=169)</i>	72,32 \pm 14,67 (70,09 ; 74,55) 40 – 120	T=0,60; 437 gl ; P=,549 ^{NS} U=21754,0; P=,406 ^{NS}
<i>Mujeres (N=270)</i>	73,86 \pm 15,05 (71,06 ; 74,67) 30 – 118	
Barthel ingreso (N=446)	42,35 \pm 39,74 (38,66 ; 46,05) 0 – 100	
<i>Varones (N=170)</i>	43,29 \pm 39,80 (37,27 ; 49,32) 0 – 100	T=0,40; 444 gl; P=,696 ^{NS} U=22513,0; P=,466 ^{NS}
<i>Mujeres (N=276)</i>	41,78 \pm 39,77 (37,06 ; 46,49) 0 – 100	
Barthel alta (N=397)	52,58 \pm 39,10 (48,72 ; 56,44) 0 – 100	
<i>Varones (N=154)</i>	57,06 \pm 38,73 (50,90 ; 63,21) 0 – 100	T=1,82 ; 395 gl ; P=,070 ^{NS} U=16871,500; P=,096 ^{NS}
<i>Mujeres (N=243)</i>	49,75 \pm 39,16 (44,81 ; 54,70) 0 – 100	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

El tratamiento crónico más común eran los IECAS en un 21,8% de los pacientes (98) siendo los porcentajes para varones y mujeres similares con $p>,05$. El resto de tratamientos eran menos frecuentes con tasas menores al 10% y sin que hubiera diferencias significativas entre géneros, con $p>,05$. Destacando el escaso consumo de fármacos con acción directa sobre el tiroides (Tabla 10).

Tabla 10: Tratamiento crónico (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
LITIO	Sí: 0% (0) No: 100% (450)	--
YODURO	Sí: 0% (0) No: 100% (450)	--
AMIODARONA	Sí: 1,1% (5) No: 98,9%(445)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 0,6% (1) No: 99,4% (170)</i>	Chi ² =0,14 ; 1 gl; P=,711 ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 1,4% (4) No: 98,6%(275)</i>	
B-BLOQUEANTES	Sí: 7,3% (33) NO: 92,7% (417)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 8,8% (15) No: 91,2 (156)</i>	Chi ² =0,84 ; 1 gl; P=,359 ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 6,5% (18) No: 93,5%(261)</i>	
IECAS	Sí: 21,8% (98) No: 78,2% (352)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 18,1% (31) No: 81,9% (140)</i>	Chi ² =2,16 ; 1 gl; P=,142 ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 24,0% (67) No: 76,0% (212)</i>	
ARA II	Sí: 6,9% (31) No: 93,1% (419)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 3,5% (6) No: 96,5% (165)</i>	Chi ² =4,91 ; 1 gl; P=,027 *
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 9,0% (25) No: 91,0% (254)</i>	
FENITOÍNA	Sí:1,8%(8) No:98.2% (442)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí:3,5%(6) No:96,5% (165)</i>	Chi ² =4,73 ; 1 gl; P=,03 *
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí:0,7%(2) No:99,3% (277)</i>	
GLUCOCORTICOIDES	Sí: 4,7% (21) No: 95,3% (429)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 7,0% (12) No: 93,0% (159)</i>	Chi ² =3,43 ; 1 gl; P=,064 ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 3,2% (9) No: 96,8% (270)</i>	

NS = no significativo ($p>,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Un 55,6% de los pacientes, estaban diagnosticados de hipertensión arterial y un 26,2% eran diabéticos. La hipertensión estaba más presente en mujeres (62%) que en varones (45%) diferencia altamente significativa con $p < ,001$. Las tasas de diabetes eran similares en mujeres (28,3%) y en varones (22,8%) con $p > ,05$. La proporción de fumadores era tan sólo del 2,2%; 10 casos; pero 9 correspondían a varones siendo la diferencia significativa con $p < ,001$ (Tabla 11).

Tabla 11: Enfermedades crónicas. FRCV (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
DIABETES	Sí: 26,1% (118) No: 73,8% (332)	
Varones (N=171)	Sí: 22,8% (39) No: 77,2% (132)	$\text{Chi}^2=1,66$; 1 gl ; $P=,197$ ^{NS}
Mujeres (N=279)	Sí: 28,3% (79) No: 71,7% (200)	
HTA	Sí: 55,6% (250) No: 44,4% (94)	
Varones (N=171)	Sí: 45,0% (77) No: 55,0% (94)	$\text{Chi}^2=12,38$; 1 gl ; $P=,000$ **
Mujeres (N=279)	Sí: 62,0% (173) No: 38,0% (106)	
DISLIPEMIAS	Sí: 16,0% (72) No: 84,0% (378)	
Varones (N=171)	Sí: 16,9% (29) No: 83,1% (142)	$\text{Chi}^2=0,19$; 1 gl ; $P=,664$ ^{NS}
Mujeres (N=279)	Sí: 15,4% (43) No: 84,6% (236)	
FUMADOR	Sí: 2,2% (10) No: 97,8% (440)	
Varones (N=171)	Sí: 5,3% (9) No: 94,7% (162)	$\text{Chi}^2=9,59$; 1 gl ; $P=,002$ **
Mujeres (N=279)	Sí: 0,4% (1) No: 99,6% (278)	

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

Las arritmias (tanto la fibrilación auricular como los bloqueos auriculoventriculares sin implante de marcapaso) estaban presentes en el 34,4% de los pacientes, con tasas semejantes entre géneros con $p>,05$. El 15,8% de los pacientes habían presentado episodios de ICC, sin encontrar diferencias significativas entre ambos géneros, al igual que ocurría con los episodios de angor (2,0%), la proporción de pacientes con antecedente de IAM era de 7,1% afectando en mayor porcentaje a varones que a mujeres de forma significativa con $p<,01$ (Tabla 12).

Tabla 12: Enfermedades crónicas cardiovasculares (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
ARRITMIAS	Sí: 34,4% (155) No: 65,6% (295)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 32,2% (55) No: 67,8% (116)</i>	$\text{Chi}^2=0,64$; 1 gl ; $P=,425$ ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 35,8% (100) No: 64,2% (179)</i>	
ICC	Sí: 15,8% (71) No: 84,2% (379)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 12,3% (21) No: 87,7% (150)</i>	$\text{Chi}^2=2,54$; 1 gl ; $P=,111$ ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 17,9% (50) No: 82,1% (229)</i>	
ANGOR	Sí: 2,0% (9) No: 98% (441)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 1,2% (2) No: 98,8% (169)</i>	$\text{Chi}^2=0,97$; 1 gl ; $P=,32$ ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 2,5% (7) No: 97,5% (272)</i>	
IAM	Sí: 7,1% (32) No: 92,8% (418)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 11,1% (19) No: 88,9% (152)</i>	$\text{Chi}^2=6,68$; 1 gl ; $P=,010^*$
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 4,6% (13) No: 95,4% (266)</i>	

NS = no significativo ($p>,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Los motivos más frecuentes de ingreso de estos pacientes en la UGA fueron la ICC (22,0%), como causa más común, seguida de la agrupación de infecciones respiratorias/neumonías (15,8%), donde se observa que los varones presentaban mayor prevalencia de forma significativa que las mujeres con $p<,001$. La tercera causa más frecuente fueron los ACV (15,1%), seguidas de la patología coronaria (6,2%) y las hemorragias digestivas tanto del tracto alto como bajo (7,3%), sin encontrar diferencias significativas en cuanto al género, $p>,05$. Las reagudizaciones de los pacientes EPOC (5,8%), fueron más frecuentes en varones (8,8%) que en mujeres (3,9%), con $p<,05$. Por patología tumoral y sepsis se encontró una frecuencia del 3,8% (Tabla 13).

Tabla 13: Diagnóstico al alta (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
ICC	Sí: 22,0% (99) No: 78,0% (351)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 19,3%(33) No: 80,7%(138)</i>	$\text{Chi}^2=1,17$; 1 gl ; $P=,279^{\text{NS}}$
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 23,7%(66) No: 76,3% (213)</i>	
ACV	Sí:15,1%(68) No:84,9%(382)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 16,4%(28) No:83,6%(143)</i>	$\text{Chi}^2=0,34$; 1 gl ; $P=,558^{\text{NS}}$
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí: 14,3%(40) No: 85,7% (239)</i>	
EPOC reagudizado	Sí: 5,8%(26) No: 94,2%(424)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí:8,8% (15) No:91,2%(156)</i>	$\text{Chi}^2=4,54$; 1 gl ; $P=,033^*$
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí:3,9%(11) No:96,1%(268)</i>	
Infección respiratoria/neumonía	Sí:15,8% (71) No:84,2%(379)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 22,8%(39) No:77,2%(132)</i>	$\text{Chi}^2=10,25$; 1 gl ; $P=,001^{**}$
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí:11,5% (32) No:88,5%(247)</i>	

Tabla 13 (continuación): Diagnóstico al alta (N=450). Comparación por GÉNERO

IAM/Angor	Sí:6,2% (28) No:93,8% (422)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí:6,4% (11) No: 93,6%(160)</i>	Chi ² =0,02 ; 1 gl ; P=,885 ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí:6,1% (17) No:93,9% (262)</i>	
Hemorragia digestiva	Sí: 7,3%(33) No:92,7% (417)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 7,0%(12) No:93,0% (159)</i>	Chi ² =0,04 ; 1 gl ; P=,841 ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí:7,5%(21) No:92,5% (258)</i>	
Tumores	Sí:3,8% (17) No:96,2%(433)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí:4,1% (7) No:95,9% (164)</i>	Chi ² =0,08 ; 1 gl ; P=,783 ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí:3,6% (10) No:96,4% (269)</i>	
Sepsis	Sí:3,8% (17) No:96,2% (433)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>Sí: 3,5%(6) No:96,5% (165)</i>	Chi ² =0,05 ; 1 gl ; P=,815 ^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>Sí:3,9% (11) No:96,1% (268)</i>	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

ACV: Accidente cerebrovascular.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IAM: Infarto agudo de miocardio

1.2. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS

Al analizar las distintas variables analíticas se observaba como las cifras medias de glucosa en ayunas medida al ingreso eran superiores a las consideradas dentro del intervalo de normalidad ($131,24 \pm 60,56$ mg/dl), aunque sin existir diferencias con respecto al género, con $p > ,05$.

Los varones presentaban niveles significativamente menores con $p < ,05$ en el colesterol total, a expensas de la fracción del HDL colesterol en comparación con las mujeres ($41,15 \pm 13,65$ mg/dl vs $45,56 \pm 16,13$ mg/dl) ($T = 2,53$; 315 gl; $P = ,012$). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en cuanto al género con la fracción de la LDL- Colesterol. Para el caso de los triglicéridos se encontraron diferencias en cuanto al género, con $p < ,01$, siendo la media superior en las mujeres en comparación con los varones ($103,04 \pm 45,90$ mg/dl vs $92,30 \pm 41,00$ mg/dl) ($T = 2,40$; 407 gl; $P = ,017$) (Tabla 14).

Tabla 14: Características analíticas de riesgo cardiovascular (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	Media ± D.T. Rango (IC 95%)	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
GLUCOSA (mg/dl)(N=450)	131,24 ± 60,56 (125,63 ; 136,85) 24 – 819	
Varones (N=171)	126,16 ± 51,06 (118,45 ; 133,87) 52 – 394	T= 1,40 448 gl P=,164 ^{NS} U=21719,5 P=,111 ^{NS}
Mujeres (N=279)	134,35 ± 65,60 (126,62 ; 142,08) 24 – 819	
COLESTEROL TOTAL (mg/dl) (N=410)	151,87 ± 40,35 (147,95 ; 155,78) 42 – 274	
Varones (N=160)	147,40 ± 39,16 (141,28 ; 153,51) 42 – 266	T= 1,80 408 gl P=,073 ^{NS} U= 17534 P=,035 *
Mujeres (N=250)	154,72 ± 40,91 (149,63 ; 159,82) 46 – 274	
HDL-Colesterol (mg/dl) (N=317)	43,78 ± 15,31 (42,09 ; 45,47) 3 – 96	
Varones (N=128)	41,15 ± 13,65 (38,77 ; 43,54) 14 – 77	T= 2,53 315 gl P=,012 * U= 9985 P=,008**
Mujeres (N=189)	45,56 ± 16,13 (43,24 ; 47,87) 3 – 96	
LDL-Colesterol (mg/dl) (N=317)	90,20 ± 46,09 (85,11 ; 95,29) 11 – 632	
Varones (N=128)	87,44 ± 36,00 (81,14 ; 93,74) 11 – 199	T= 0,88 315 gl P=,381 ^{NS} U= 11312,5 P=,328 ^{NS}
Mujeres (N=189)	92,07 ± 51,83 (84,63 ; 99,50) 11 – 632	
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)(N=409)	98,86 ± 44,32 (94,56 ; 103,17) 32 – 451	
Varones(N=159)	92,30 ± 41,00 (85,87 ; 98,72) 32 – 245	T= 2,40 407 gl P=,017* U= 16502 P=,004**
Mujeres (N=250)	103,04 ± 45,90 (97,32 ; 108,74) 40 – 451	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Los varones tenían valores de creatinina ($1,59 \pm 1,55$ mg/dl) significativamente más elevados con $p < ,01$ (tabla 15) que las mujeres ($1,25 \pm 0,64$ mg/dl), al igual que ocurría con los niveles de ácido úrico con cifras de $6,89 \pm 2,58$ mg/dl vs $6,44 \pm 2,89$ mg/dl, $p < ,05$.

Tabla 15: Características analíticas básicas (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	Media \pm D.T. Rango	(IC 95%)	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
CREATININA (mg/dl) (N=450)	$1,38 \pm 1,09$ 0,50 – 19,00	(1,28 ; 1,48)	
<i>Varones (N=171)</i>	$1,59 \pm 1,55$ 0,50 – 19,00	(1,36 ; 1,83)	T= 3,30 448 gl P=,001** U= 17520 P=,000**
<i>Mujeres (N=279)</i>	$1,25 \pm 0,64$ 0,50 – 7,20	(1,17 ; 1,32)	
PROTEÍNAS (g/dl) (N=449)	$6,16 \pm 0,76$ 3,6 - 10,1	(6,09 ; 6,23)	
<i>Varones (N=170)</i>	$6,17 \pm 0,76$ 4,0 – 8,2	(6,04 ; 6,27)	T=0,141 447 gl P=,888^{NS} U= 23677,0 P=,977^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	$6,17 \pm 0,76$ 3,6 – 10,1	(6,07 ; 6,25)	
ALBÚMINA (g/dl) (N=447)	$3,24 \pm 0,56$ 1,8 – 6,8	(3,19 ; 3,29)	
<i>Varones (N=170)</i>	$3,26 \pm 0,59$ 1,8 – 4,4	(3,23 ; 3,38)	T=0,744 445gl P=,458^{NS} U= 23358,5 P=,888^{NS}
<i>Mujeres (N=277)</i>	$3,26 \pm 0,59$ 1,8 – 6,8	(3,19 ; 3,33)	
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl) (N=449)	$6,61 \pm 2,78$ 1,4 – 16,4	(6,33 ; 6,89)	
<i>Varones (N=171)</i>	$6,89 \pm 2,58$ 1,6 – 16,1	(6,52 ; 7,24)	T=1,675 447gl P=,095^{NS} U= 20483 P=,014*
<i>Mujeres (N=278)</i>	$6,44 \pm 2,89$ 1,4 – 16,4	(6,13 ; 6,81)	

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Finalmente las concentraciones de T4 libre en los varones ($16,38 \pm 3,81$ pmol/l) tenían valores significativamente menores con $p < ,01$ que las mujeres ($17,50 \pm 4,01$ pmol/l). En el resto de las variables no se encontraron diferencias significativas entre ambos géneros con $p > ,05$ (Tabla 16).

Tabla 16: Características analíticas tiroideas (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	Media \pm D.T. (IC 95%)	Rango	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
TSH (μ U/ml) (N=450)	$2,32 \pm 3,74$ (1,98 ; 2,71)	0,01 – 48,00	
Varones (N=171)	$2,06 \pm 2,53$ (1,68 ; 2,46)	0,07 – 21,41	T= 1,17 448 gl P=,243 ^{NS} U= 22769 P=,454 ^{NS}
Mujeres (N=279)	$2,50 \pm 4,31$ (2,04 ; 3,10)	0,01 – 48,00	
T4 LIBRE (pmol/l) (N=450)	$17,07 \pm 3,97$ (16,73 ; 17,48)	2,80 – 44,00	
Varones (N=171)	$16,37 \pm 3,81$ (15,77 ; 16,94)	5,33 – 36,40	T= 2,98 448 gl P=,003** U= 19452,5 P=,001**
Mujeres (N=279)	$17,50 \pm 4,01$ (17,08 ; 18,03)	2,80 – 44,00	
T3 LIBRE (pmol/l) (N=444)	$3,58 \pm 0,94$ (3,49 ; 3,67)	1,28 – 9,10	
Varones (N=170)	$3,53 \pm 0,92$ (3,39 ; 3,67)	1,34 – 6,03	T= 0,930 442 gl P=,353 ^{NS} U= 22587 P=,593 ^{NS}
Mujeres (N=273)	$3,61 \pm 0,94$ (3,50 ; 3,73)	1,28 – 9,10	
ANTI-TPO (N=430)	$12,85 \pm 80,90$ (6,09 ; 21,07)	0 - 1078	
Varones (N=162)	$11,25 \pm 88,82$ (1,07 ; 26,39)	0 - 1078	T= 0,536 428 gl P=,749 ^{NS} U= 21529 P=,680 ^{NS}
Mujeres (N=268)	$13,82 \pm 75,86$ (6,24 ; 24,07)	0 – 695	
ANTI-TG (N=430)	$28,81 \pm 244,97$ (8,79 ; 57,00)	0 – 3000	
Varones (N=162)	$21,99 \pm 239,53$ (0,00 ; 53,88)	0 – 3000	T= 0,450 428 gl P=,653 ^{NS} U= 21170,5 P=131 ^{NS}
Mujeres (N=268)	$32,93 \pm 246,97$ (6,98 ; 68,90)	0 – 3000	

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

1.3. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

1.3.1. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

PREVIA AL INGRESO

La prevalencia de la disfunción tiroidea conocida previa al ingreso fue del **4,9%**, 22 pacientes del total de la muestra, con un IC95%: 2,9% - 6,9%, siendo significativamente mayor con $p<,01$ en mujeres (7,2%, 20 mujeres, IC95%: 4,1% - 10,2%) que en varones (1,2%, 2 varones, IC95%: 0,0% - 2,8%) (Tabla 17).

La disfunción tiroidea analizada previa excluía al SEE, puesto que eran pacientes que se desconocía por nuestra parte la determinación de las tres hormonas tiroideas anteriores al ingreso en la UGA.

No se encontró ningún varón de los que analizamos con hipotiroidismo conocido.

La enfermedad tiroidea franca previamente conocida fue más frecuente que la disfunción tiroidea subclínica 1,8% (IC95%: 0,6% - 3,0%) vs 0,7% (IC95%: 0,0% - 1,4%) para el hipotiroidismo y 2,0% (IC95%: 0,7% - 3,3%) vs 0,4% (IC95%: 0,0% - 1,1%) para el hipertiroidismo.

Tampoco encontramos ningún varón diagnosticado de hipertiroidismo subclínico previo al ingreso (Tabla 17).

Tabla 17: Disfunción tiroidea previamente conocida (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	PREVALENCIAS	Test de contraste
DISF. TIROIDEA PREVIA (N=450)	4,9% (22) (2,9% - 6,9%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>1,2% (2) (0,0% - 2,8%)</i>	Chi²=8,20 ; 1 gl ; P=,004**
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>7,2% (20) (4,1% - 10,2%)</i>	
HIPOTIROIDISMO (N=450)	2,4% (11) (1,0% - 3,9%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>(-) (-)</i>	--
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>3,9% (11) (1,6% - 6,2%)</i>	
Hipot. FRANCO (N=450)	1,8% (8) (0,6% - 3,0%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>(-) (-)</i>	--
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>2,9% (8) (0,9% - 4,8%)</i>	
Hipot. SUBCLÍNICO (N=450)	0,7% (3) (0,0% - 1,4%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>(-) (-)</i>	--
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>1,1% (3) (0,00 - 2,3%)</i>	
HIPERTIROIDISMO (N=450)	2,4% (11) (1,0% - 3,9%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>1,2% (2) (0,0% - 2,8%)</i>	Chi²=1,12 ; 1 gl ; P=,291^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>3,2% (9) (1,1% - 5,3%)</i>	
Hiper. FRANCO (N=450)	2,0% (9) (0,7% - 3,3%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>1,2% (2) (0,0% - 2,8%)</i>	Chi²=0,41 ; 1 gl ; P=,523^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>2,5% (7) (0,7% - 4,4%)</i>	
Hiper. SUBCLÍNICO (N=450)	0,4% (2) (0,0% - 1,1%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>(-) (-)</i>	--
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>0,7% (2) (0,3% - 1,7%)</i>	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

DISF. TIROIDEA PREVIA: Disfunción tiroidea previa

Hipot. FRANCO: Hipotiroidismo franco

Hipot. SUBCLÍNICO: Hipotiroidismo subclínico

Hiper. FRANCO: Hipertiroidismo franco

Hiper. SUBCLÍNICO: Hipertiroidismo subclínico

1.3.2. PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA DIAGNOSTICADA DURANTE EL INGRESO

La prevalencia de la disfunción tiroidea diagnosticada durante el ingreso fue del **11,7%**, 53 pacientes del total de la muestra estudiada (IC95%: 8,8% - 14,8%), excluyendo la posibilidad del SEE (Tabla 18).

Estos pacientes correspondían a aquellos que presentaban alteraciones tiroideas que se podían clasificar dentro del hiper o el hipotiroidismo durante el ingreso, existiendo la posibilidad de que fueran alteraciones tiroideas previas que con tratamiento o sin él, persistieran o hubieran evolucionado a una nueva disfunción tiroidea.

Se encontró mayor prevalencia de hipotiroidismo en la muestra con un 7,5% (IC95%: 5,1% - 10,0%) con respecto al hipertiroidismo con un 4,2% (IC95%: 2,4% - 6,1%).

Siendo más frecuente para el caso del hipotiroidismo la disfunción subclínica que la franca con el 6,2% (IC95%: 4,1% - 8,4%) y el 1,3% (IC95%: 0,4% - 2,4%), respectivamente.

En el hipertiroidismo estaba más presente el franco que el subclínico, con una prevalencia del 2,4% (IC95%: 1,1% - 4,2%) y del 1,7% (IC95%: 0,7% - 3,3%), respectivamente (Tabla 18).

Aunque en todos los casos de disfunción tiroidea la prevalencia fue superior en las mujeres con respecto a los varones, no se encontraron diferencias significativas con respecto al género en ninguna de las modalidades de afectación tiroidea, $p > ,05$.

**Tabla 18: Disfunción tiroidea diagnosticada durante el ingreso (N=450).
Comparación por GÉNERO**

Variables	PREVALENCIAS	Test de contraste
DISF. TIROIDEA DIAGNOSTICADA DURANTE EL INGRESO, excluyendo el SEE (N=450)	11,7% (53) (8,8% - 14,8%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>9,3% (16) (4,9% - 13,8%)</i>	Chi²=1,556 ; 1 gl ; P=,212^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>13,4% (37)(9,3% -17,3 %)</i>	
HIPOTIROIDISMO (N=450)	7,5% (34) (5,1% - 10,0%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>5,8%(10) (2,3% - 9,4%)</i>	Chi²=1,151 ; 1 gl ; P=,283^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>8,6% (24)(5,3% -11,9 %)</i>	
Hipot. FRANCO (N=450)	1,3% (6) (0,3% - 2,4%)	Chi²=0,056 ; 1 gl ; P=,813^{NS}
<i>Varones (N=171)</i>	<i>1,2%(2) (0,4%-2,8%)</i>	
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>1,4% (4) (0,3% -2,8 %)</i>	
Hipot. SUBCLÍNICO (N=450)	6,2% (28) (4,0% - 8,5%)	Chi²=0,127 ; 1 gl ; P=,288^{NS}
<i>Varones (N=171)</i>	<i>4,7%(8) (1,5%- 7,9%)</i>	
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>7,2% (20)(4,1% - 10,2%)</i>	
HIPERTIROIDISMO (N=450)	4,2% (19) (2,4% - 6,1%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>3,5% (6) (0,7% - 6,3%)</i>	Chi²=0,347 ; 1 gl ; P=,556^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>4,6% (13)(2,1% - 7,1%)</i>	
Hiper. FRANCO (N=450)	2,4% (11) (1,0% - 3,9%)	Chi²=0,056 ; 1 gl ; P=,813^{NS}
<i>Varones (N=171)</i>	<i>2,3% (4) (0,5% - 4,6%)</i>	
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>2,5% (7) (0,6% - 4,4%)</i>	
Hiper. SUBCLÍNICO (N=450)	1,7% (8) (0,7% -3,3%)	Chi²=0,584 ; 1 gl ; P=,445^{NS}
<i>Varones (N=171)</i>	<i>1,2%(2) (0,5% - 2,8%)</i>	
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>2,2% (6) (0,4% -3,9%)</i>	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

DISF. TIROIDEA PREVIA: Disfunción tiroidea previa

Hipot. FRANCO: Hipotiroidismo franco

Hipot. SUBCLÍNICO: Hipotiroidismo subclínico

Hiper. FRANCO: Hipertiroidismo franco

Hiper. SUBCLÍNICO: Hipertiroidismo subclínico

1.3.3. PREVALENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA DIAGNOSTICADA DURANTE EL INGRESO INCLUIDO EL SEE

Durante el ingreso la prevalencia de disfunción tiroidea incluyendo el SEE fue del **74,4%** (n=335, IC95%: 70,0% - 78,0%).

El SEE era el más frecuente dentro de las disfunciones tiroideas encontradas, con una prevalencia del 62,7%, 282 pacientes del total de la muestra (IC95%: 58,2% - 67,2%).

No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los tipos con respecto al género, $p>,05$.

El SEE tipo 1 fue el más habitual 53,3% (IC95%:48,7% -58,0%). El SEE tipo 2 casi alcanzó significación estadística aunque con $p<,10$, teniendo más presencia en los varones que en las mujeres (7,0% vs 3,2%). No se encontró ninguna mujer con el SEE tipo 3 (Tabla 19).

Tabla 19: Síndrome eutiroides enfermo durante el ingreso (N=450).
Comparación por GÉNERO

Variables	PREVALENCIAS	Test de contraste
DISF. TIROIDEA DIAGNOSTICADA DURANTE EL INGRESO, incluyendo el SEE (N=450)	74,4% (335) (70,0% - 78,0%)	
<i>Varones (N=171)</i>	73,7% (126) (67,0% - 80,0%)	Chi²=0,084; 1 gl; P=,772^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	74,9% (209) (70,0% -80,0%)	
SEE TOTAL (N=450)	62,7% (282) (58,2% -67,2%)	
<i>Varones (N=171)</i>	64,3% (110) (57,1% - 72,6%)	Chi²=0,325; 1 gl; P=,569^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	61,6% (172) (55,9% - 67,4%)	
SEE tipo 1 (N=450)	53,3% (240) (48,7% -58,0%)	
<i>Varones (N=171)</i>	52,6% (90) (45,1%-60,2%)	Chi²=0,055 ; 1 gl ; P=,815^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	53,8% (150) (47,9% -59,7 %)	
SEE tipo 2 (N=450)	4,7% (21) (2,7% - 6,6%)	
<i>Varones (N=171)</i>	7,0% (12) (3,2% -10,9%)	Chi²=3,426 ; 1 gl ; P=,064^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	3,2% (9) (1,1% - 5,3%)	
SEE tipo 3 (N=450)	0,2% (1) (0,2% - 0,7%)	
<i>Varones (N=171)</i>	0,6% (1) (0,6% - 1,7%)	--
<i>Mujeres (N=279)</i>	(-) (-)	
SEE tipo 4 (N=450)	1,5% (7) (0,4% - 2,7%)	
<i>Varones (N=171)</i>	2,3% (4) (0,5% - 4,6%)	Chi²=1,106 ; 1 gl ; P=,293^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	1,1% (3) (0,1% - 2,3%)	
SEE tipo 5 (N=450)	1,5% (7) (0,4% - 2,7%)	
<i>Varones (N=171)</i>	1,2% (2) (0,5% - 2,8%)	Chi²=0,268; 1 gl ; P=,604^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	1,8% (5) (0,2% - 3,4%)	
SEE tipo 6 (N=450)	1,3% (6) (0,3% - 2,4%)	
<i>Varones (N=171)</i>	0,6% (1) (0,6%- 1,7%)	Chi²=1,175; 1 gl ; P=,278^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	1,8% (5) (0,2% - 3,4%)	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

1.3.4. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA TOTAL

La prevalencia de disfunción tiroidea total, incluyendo la disfunción previamente conocida y excluyendo el SEE, fue del **14,4%** (IC95%: 11,2% - 17,7%) (Tabla 20).

Siendo más frecuentes las disfunciones tiroideas, de forma significativa con $p<,05$, entre las mujeres que en los varones. Sin encontrarse diferencias significativas en ninguna de las modalidades de disfunción con respecto al género, $p>,05$.

La disfunción tiroidea total más presente era el hipotiroidismo 8,9%, 40 pacientes del total de la muestra, (IC95%: 6,3% - 11,5%) en relación al 5,5%, 25 pacientes (IC95%: 3,4% - 7,7%) del hipertiroidismo.

Dentro del hipotiroidismo era más habitual la forma subclínica que la franca, 6% (IC95%: 3,8% - 8,2%) vs 2,9% (IC95%:1,3% - 4,4%).

En el caso del hipertiroidismo era más frecuente la disfunción franca que la subclínica, 3,8% (IC95%: 2,0% - 5,6%) vs 1,8% (IC95%:0,5% - 3,0%) (Tabla 20).

Tabla 20: Disfunción tiroidea TOTAL (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	PREVALENCIAS	Test de contraste
DISF. TIROIDEA TOTAL (N=450)	14,4% (65) (11,2% - 17,7%)	
<i>Varones (N=171)</i>	9,9% (17) (5,4% - 14,5%)	Chi²=4,525 ; 1 gl ; P=,033*
<i>Mujeres (N=279)</i>	17,2% (48) (12,7% - 21,7%)	
HIPOTIROIDISMO (N=450)	8,9% (40) (6,3% - 11,5%)	
<i>Varones (N=171)</i>	5,8% (10) (2,3%-9,4%)	Chi²=3,149 ; 1 gl ; P=,076^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	10,7% (30) (7,1% - 14,4%)	
Hipot. FRANCO (N=450)	2,9% (13) (1,3% - 4,4%)	
<i>Varones (N=171)</i>	1,2% (2) (0,5% - 2,8%)	Chi²=2,906 ; 1 gl ; P=,088^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	3,9% (11) (1,6% - 6,2%)	
Hipot. SUBCLÍNICO (N=450)	6% (27) (3,8% - 8,2%)	
<i>Varones (N=171)</i>	4,7% (8) (1,5% - 7,9%)	Chi²=0,854 ; 1 gl ; P=,355^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	6,8% (19) (3,8% - 9,8%)	
HIPERTIROIDISMO (N=450)	5,5% (25) (3,4% - 7,7%)	
<i>Varones (N=171)</i>	4,1% (7) (1,1% - 7,1%)	Chi²=1,124 ; 1 gl ; P=,289^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	6,4% (18) (3,5% - 9,3%)	
Hiper. FRANCO (N=450)	3,8% (17) (2,0% - 5,6%)	
<i>Varones (N=171)</i>	2,9% (5) (0,4% - 5,5%)	Chi²=0,553 ; 1 gl ; P=,457^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	4,3% (12) (1,9% - 6,7%)	
Hiper. SUBCLÍNICO (N=450)	1,8% (8) (0,5% - 3,0%)	
<i>Varones (N=171)</i>	1,2% (2) (0,5%- 2,8%)	Chi²=0,584 ; 1 gl ; P=,445^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	2,1% (6) (0,4% - 3,9%)	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

DISF. TIROIDEA PREVIA: Disfunción tiroidea previa

Hipot. FRANCO: Hipotiroidismo franco

Hipot. SUBCLÍNICO: Hipotiroidismo subclínico

Hiper. FRANCO: Hipertiroidismo franco

Hiper. SUBCLÍNICO: Hipertiroidismo subclínico

1.3.5. PREVALENCIA DE LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA

La autoinmunidad tiroidea se midió en 430 pacientes, el 95,5% de la muestra.

Los anticuerpos anti- TPO fueron positivos en el 4,2% y los anti-TG en el 2,8%.

La autoinmunidad tiroidea era más frecuente en el hipotiroidismo que en el hipertiroidismo de forma significativa ($p<,05$).

No existía relación de la autoinmunidad con respecto al género ($p>,05$).

Sólo una minoría de pacientes tenía ambos anticuerpos positivos (0,7%).

La autoinmunidad tiroidea positiva se relacionaba con la presencia de disfunción tiroidea de forma significativa con $p<,001$ ($\chi^2=21,590$; 1 gl; $P=,000$) y entre sus formas con el hipotiroidismo ($\chi^2=31,529$; 1 gl; $P=,000$) tanto franco como subclínico, en ambas formas con $p<,001$ (Tabla 21).

No se encontraron diferencias significativas entre la positividad de la autoinmunidad tiroidea con respecto a la edad de los pacientes, $p>,05$ ($T=0,195$; 429 gl; $P=,846$ {IC95%:2,4-2,94}; $U=5069,500$; $P=,993$). Al igual que no existían diferencias significativas de la edad con las cifras de anticuerpos antitiroideos, $p>,05$ ($P=,404$ para los anticuerpos anti-TPO y $P=,78$ para los anti-TG).

Tabla 21: Disfunción tiroidea y autoinmunidad tiroidea (N=431)

Variables	PREVALENCIAS	Test de contraste
DISF. TIROIDEA DIAGNOSTICADA DURANTE EL INGRESO	74,9% (323) (70% - 78%)	
<i>Autoinmunidad + (N=25)</i>	100% (25)	Chi²=8,874; 1 gl ; P=,003 **
<i>Autoinmunidad - (N=406)</i>	73,4% (298) (69% - 78%)	
HIPOTIROIDISMO	7,4% (32) (5,1% - 10,0%)	
<i>Autoinmunidad + (N=25)</i>	36,0% (9) (15,8% - 56,2%)	Chi²=31,529; 1 gl ; P=,000 **
<i>Autoinmunidad - (N=406)</i>	5,7% (23) (3,4% - 7,9%)	
HIPERTIROIDISMO	3,9% (17) (2,4% - 6,1%)	
<i>Autoinmunidad + (N=25)</i>	4,0% (1) (4,3% - 12,3%)	Chi ² =0,000 ; 1 gl ; P=,988 ^{NS}
<i>Autoinmunidad - (N=406)</i>	3,9% (16) (2,0% - 5,8%)	
SEE	63,5% (274) (58,2% - 67,1%)	
<i>Autoinmunidad + (N=25)</i>	60,0% (15) (39,4% - 80,6%)	Chi ² =0,146 ; 1 gl ; P=,702 ^{NS}
<i>Autoinmunidad - (N=406)</i>	63,7% (259) (59,1% - 68,5%)	
EUTIROIDISMO	25,0% (108) (21,5% - 29,6%)	
<i>Autoinmunidad + (N=25)</i>	(0) (-) (-)	---
<i>Autoinmunidad - (N=406)</i>	26,6% (108) (22,3% - 30,9%)	

NS = no significativo (p>,050)

* Significativo al 5%

** Altamente Significativo al 1%

1.4. ETIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA DE LA MUESTRA

1.4.1. ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO PREVIO Y DIAGNOSTICADO AL INGRESO

La tiroiditis autoinmune estaba presente en 10 pacientes (25,0%) con hipotiroidismo (tanto franco como subclínico), dos de los cuales tenían bocio. La tiroiditis subaguda o silente fue la segunda en frecuencia, con 5 pacientes (12,5%), 1 paciente con hipotiroidismo postquirúrgico (2,5%) y otro con hipotiroidismo secundario o central (2,5%). El 57,5% restante presentaban hipotiroidismo no autoinmune y sin bocio, muy probablemente debido a tiroiditis crónica atrófica. No se encontraron diferencias significativas de la etiología en relación al género, $p>,05$ (Tabla 22).

Tabla 22: Etiología del hipotiroidismo (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	PREVALENCIAS		Test de contraste
HIPOTIROIDISMO TOTAL (N=450)	8,9% (40)	(6,2% - 11,5%)	
Varones (N=171)	5,8% (10)	(2,3%-9,4%)	Chi²=4,525 ; 1 gl ; P=,033*
Mujeres (N=279)	10,7% (30)	(7,1% - 14,4%)	
HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNE (N=450)	2,2% (10)	(0,9% - 3,6%)	
Varones (N=171)	1,2% (2)	(0,5%-2,8%)	Chi²=1,406 ; 1 gl ; P=,236^{NS}
Mujeres (N=279)	2,9% (8)	(0,9% - 4,8%)	
TIROIDITIS SUBAGUDA O SILENTE (N=450)	1,1% (5)	(0,1% - 2,1%)	
Varones (N=171)	1,2% (2)	(0,5% - 2,8%)	Chi²=0,009 ; 1 gl ; P=,926^{NS}
Mujeres (N=279)	1,1% (3)	(0,1 % - 2,3%)	
HIPOTIROIDISMO POST-QUIRÚRGICO (N=450)	0,2% (1)	(0,0% - 0,7%)	
Varones (N=171)	(-)	(-)	----
Mujeres (N=279)	0,3% (1)	(0,3%-0,1%)	
HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO (N=450)	0,2% (1)	(0,2% - 0,7%)	
Varones (N=171)	0,6% (1)	(0,6% - 1,7%)	----
Mujeres (N=279)	(-)	(-)	

NS = no significativo ($p>,050$)

* Significativo al 5%

** Altamente Significativo al 1%

1.4.2. ETIOLOGÍA DEL HIPERTIROIDISMO PREVIO Y DIAGNOSTICADO AL INGRESO

En cuanto al hipertiroidismo, el bocio tóxico multinodular se encontró en 6 pacientes (24%), siendo la etiología más frecuente, la Enfermedad de Graves 4 pacientes (16%), 1 paciente con adenoma tiroideo tóxico (4%). En 14 pacientes con hipertiroidismo (56%), no se pudo concretar la etiología. No se encontraron diferencias significativas de la etiología del hipertiroidismo con relación al género, $p>,05$ (Tabla 23).

Tabla 23: Etiología del hipertiroidismo (N=450). Comparación por GÉNERO

Variables	PREVALENCIAS	Test de contraste
HIPERTIROIDISMO TOTAL (N=450)	5,5% (25) (3,4% - 7,7%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>4,1% (7) (1,1% - 7,1%)</i>	Chi²=1,124 ; 1 gl ; P=,289^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>6,4% (18) (3,5% - 9,3%)</i>	
ENFERMEDAD DE GRAVES (N=450)	0,9% (4) (0,2% -1,8%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>0,6% (1) (0,6 %-1,7%)</i>	Chi²=0,290 ; 1 gl ; P=,591^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>1,1% (3) (0,1% -2,3%)</i>	
BMH (N=450)	1,3% (6) (0,3% -2,4%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>1,2% (2) (0,5% -2,8%)</i>	Chi²=0,056 ; 1 gl ; P=,813^{NS}
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>1,4% (4) (0,3% - 2,8%)</i>	
NAH (N=450)	0,2% (1) (0,2% - 0,7%)	
<i>Varones (N=171)</i>	<i>(-) (-)</i>	----
<i>Mujeres (N=279)</i>	<i>0,3% (1) (0,3%-1,0%)</i>	

NS = no significativo ($p>,050$)

* Significativo al 5%

** Altamente Significativo al 1%

1.5. COMORBILIDAD ASOCIADA A LA DISFUNCIÓN TIROIDEA ENCONTRADA EN LA MUESTRA

1.5.1. COMORBILIDAD TOTAL DE LA MUESTRA

La presencia de disfunción tiroidea estaba asociada de forma positiva con la edad de los pacientes, de manera que a mayor edad mayor probabilidad de presentar disfunción tiroidea, $p<,001$ ($T=4,085$; 448gl ; $P=,000$ {IC95%; $4,32 - 1,51$ }; $U=14503,00$; $P=,000$) (Tabla 24) (Figura 1).

Los pacientes con disfunción tiroidea tenían mayor edad que los ancianos que no presentaban alteraciones tiroideas ($86,28 \pm 6,38$ años vs $83,36 \pm 6,67$ años, $p<,001$). Existiendo una correlación negativa entre la edad y la T3 libre ($r=-0,212$, $p<,001$) (Figura 2).

Los pacientes con disfunción tiroidea durante el ingreso tenían cifras de glucemia basal mayores que los eutiroideos ($135,43 \pm 65,77$ mg/dl vs $119,02 \pm 39,59$ mg/dl), al igual que ocurría con la creatinina donde tenían cifras más elevadas que los normotiroideos ($1,46 \pm 1,23$ mg/dl vs $1,14 \pm 0,38$ mg/dl) y con las cifras de ácido úrico también superiores a los eutiroideos ($6,80 \pm 2,89$ mg/dl vs $6,08 \pm 2,39$ mg/dl), con significación estadística, $p<,01$.

Se observaba relación de la disfunción tiroidea detectada durante el ingreso con menores cifras de colesterol con respecto a los normofuncionantes ($148,42 \pm 41,95$ mg/dl vs $161,88 \pm 33,48$ mg/dl) y concretamente con las cifras de LDL-colesterol ($86,93 \pm 50,21$ mg/dl vs $94,27 \pm 30,45$ mg/dl), con $p<,01$. Al igual que se asociaba la disfunción con menores cifras de albúmina $3,18 \pm 0,59$ g/dl vs $3,41 \pm 0,47$ g/dl de los eutiroideos, $p<,01$ (Tabla 24).

Tabla 24: Análisis de las características ANALÍTICAS, en función de la presencia o no de disfunción tiroidea durante el ingreso

	DISFUNCIÓN TIROIDEA INGRESO (N=335)	NORMOFUNCIÓN TIROIDEA (N=115)	
Variables	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Media ±D.T. (IC 95%) Rango	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
EDAD (años)	86,28 ± 6,38 (85,71 ; 87,33) 65 – 100	83,36 ± 6,67 (81,79 ; 84,67) 62 – 95	T= 4,085 448 gl P=,000** U=14503,0 P=,000**
GLUCOSA (mg/dl)	135,43 ± 65,77 (128,47 ; 142,67) 64 – 394	119,02± 39,59 (18,66 ; 125,60) 77 – 282	T= 3,187 448 gl P=,002** U=16133,0 P=,009**
CREATININA (mg/dl)	1,46 ± 1,23 (1,33 ; 1,61) 0,50 – 19,0	1,14 ± 0,38 (1,08 ; 1,23) 0,50 – 3,60	T= 4,183 448 gl P=,000** U=14945,0 P=,000**
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	148,42 ± 41,95 (144,77 ; 154,67) 42 – 273	161,88 ± 33,48 (156,82 ; 171,37) 67 – 284	T= 3,318 408 gl P=,001** U=12598,500 P=,001**
HDL-Colesterol (mg/dl)	43,45 ± 16,08 (41,38 ; 45,59) 3 – 96	50,64 ± 57,17 (38,23 ; 63,05) 9 – 74	T= 1,137 315 gl P=,082 ^{NS} U=8979,0 P=,262 ^{NS}
LDL-Colesterol (mg/dl)	86,93 ± 50,21 (80,61; 93,72) 10,80 – 632	94,27 ± 30,45 (89,44 ; 111,26) 29,80 – 174,40	T= 2,639 315 gl P=,009** U=7137,0 P=,000 **
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	98,12 ± 46,59 (92,86 ; 103,38) 32 – 451	101,01 ± 37,09 (93,83 ; 108,19) 38 – 221	T= 0,576 407 gl P=,565 ^{NS} U=1275,0 P=,894 ^{NS}
PROTEÍNAS (g/dl)	6,13 ± 0,79 (6,04 ; 6,25) 3,60 – 10,10	6,26 ± 0,65 (6,17 ; 6,47) 4,10 – 7,50	T= 1,606 447 gl P=,078 ^{NS} U=17002,50 P=,066 ^{NS}
ALBÚMINA (g/dl)	3,18 ± 0,59 (3,11 ; 3,26) 1,80 – 6,30	3,41 ± 0,47 (3,33 ; 3,55) 1,80 – 4,50	T= 3,962 445 gl P=,000** U=14040,50 P=,000**
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	6,80 ± 2,89 (6,59 ; 7,31) 1,40 – 14,70	6,08 ± 2,39 (5,83 ; 6,92) 2,40 – 15,40	T= 2,630 447 gl P=,009** U=16427,50 P=,021*

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

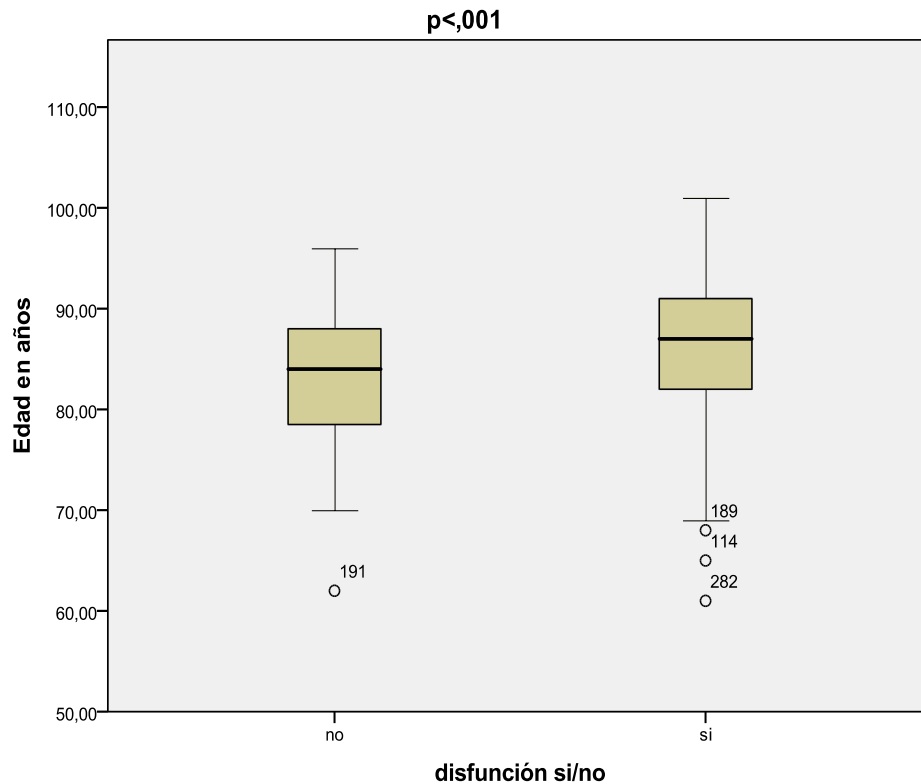


Figura 1: Relación entre la edad y presentar o no disfunción tiroidea. En el diagrama de cajas se observa como la mediana (Percentil 50, línea negra) estaba más elevada en el caso de la disfunción, por tanto aquellos que presentaban disfunción tiroidea diagnosticada al ingreso en la UGA, tenían mayor edad que los que resultaron ser eutiroideos, con $p < 0,001$.

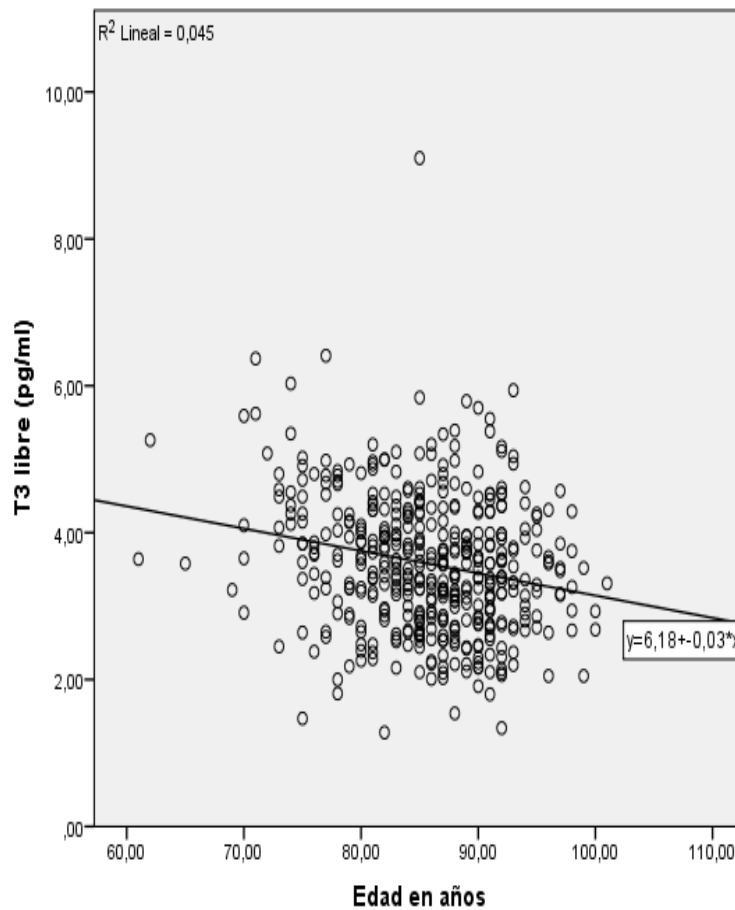


Figura 2: Correlación entre la edad y las concentraciones de T3 libre. Se observa como a medida que aumentaba la edad de los pacientes ingresados en la UGA, disminuía la concentración de T3 libre medida durante el ingreso.

Cuando se analizaron los parámetros analíticos anteriormente expuestos en función del tipo de disfunción tiroidea, se observaba que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo no se relacionaban con ninguna de las determinaciones mencionadas, $p>,05$.

Sin embargo, sí que se encontró que los pacientes con hipotiroidismo subclínico al ingreso presentaban mayores cifras de HDL-colesterol que el resto ($53,53 \pm 12,53$ mg/dl vs $44,89 \pm 33,26$ mg/dl) y de proteínas ($6,47 \pm 0,68$ g/dl vs $6,14 \pm 0,76$ g/dl), con $p<,05$ (Tabla 25).

Tabla 25: Análisis de las características ANALÍTICAS, en función de la presencia o no de hipotiroidismo subclínico durante el ingreso

	HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO INGRESO (N=28)	NO HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (N=422)	
Variables	Media \pm D.T. (IC 95%) Rango	Media \pm D.T. (IC 95%) Rango	Test de contraste (Student / Mann- Whitney)
HDL- Colesterol (mg/dl)	$53,53 \pm 12,53$ (47,09 ; 49,97) 36 – 70	$44,89 \pm 33,26$ (41,11 ; 48,67) 3 – 96	T= 2,403 315 gl P=,022* U=1493,0 P=,004 **
PROTEÍNAS (g/dl)	$6,47 \pm 0,68$ (6,03 ; 6,77) 4,80 – 7,40	$6,14 \pm 0,76$ (6,09 ; 6,28) 3,60 – 10,10	T= 2,394 447 gl P=,023* U=4130,50 P=,008**

NS = no significativo ($p>,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Al realizar el mismo análisis en función de la presencia o no de SEE, se observó, que los pacientes con SEE al ingreso en la UGA tenían mayor edad que el resto, $86,25 \pm 6,27$ años vs $84,33 \pm 6,90$ años, tenían mayor creatinina y mayores cifras de ácido úrico con $p < ,01$ (Tabla 26). Sin embargo, menores cifras de albúmina, que los que no tenían SEE al ingreso por la relación existente entre la T3 y la albúmina.

Tabla 26: Análisis de las características ANALÍTICAS, en función de la presencia o no de SEE durante el ingreso

	SEE INGRESO (N=282)	NO SEE INGRESO (N=168)	
Variables	Media \pm D.T. (IC 95%) Rango	Media \pm D.T. (IC 95%) Rango	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
EDAD (años)	$86,25 \pm 6,27$ (85,47 ; 86,98) 61 – 99	$84,33 \pm 6,90$ (83,31 ; 85,51) 62 – 100	T= 2,959 448 gl P=,003** U=19934,0 P=,005**
CREATININA (mg/dl)	$1,49 \pm 1,32$ (1,33 ; 1,67) 0,50 – 19,0	$1,20 \pm 0,45$ (1,13 ; 1,28) 0,50 – 3,60	T= 4,183 448 gl P=,000** U=14945,0 P=,000**
ALBÚMINA (g/dl)	$3,19 \pm 0,58$ (3,12 ; 3,25) 1,80 – 6,30	$3,34 \pm 0,54$ (3,26 ; 3,44) 1,80 – 4,50	T= 2,892 445 gl P=,004** U=18589,0 P=,000**
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	$6,93 \pm 2,84$ (6,67 ; 7,37) 1,60 – 16,40	$6,09 \pm 2,60$ (5,69 ; 6,51) 1,40 – 15,40	T= 3,211 447 gl P=,001** U=19260,50 P=,001**

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Los resultados anteriores a excepción de la asociación con la creatinina se obtenían cuando se realiza el análisis con el SEE tipo 1. Observándose media de edad superior en el tipo 1 con respecto al resto de la muestra ($86,33 \pm 6,24$ años vs $84,62 \pm 6,83$ años), $p < ,05$. Valores medios de albúmina inferiores al resto ($3,19 \pm 0,54$ g/dl vs $3,30 \pm 0,60$ g/dl), $p < ,01$. Por último valores medios superiores de ácido úrico en el tipo 1 con respecto al resto ($6,90 \pm 2,87$ mg/dl vs $6,29 \pm 2,64$ mg/dl), $p < ,05$. (Tabla 27).

Tabla 27: Análisis de las características ANALÍTICAS, en función de la presencia o no de SEE tipo 1 durante el ingreso

	SEE INGRESO tipo1 (N=240)	NO SEE INGRESO tipo 1 (N=210)	
Variables	Media \pm D.T. (IC 95%) Rango	Media \pm D.T. (IC 95%) Rango	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
EDAD (años)	$86,33 \pm 6,24$ (85,58 ; 87,17) 61 – 101	$84,62 \pm 6,83$ (83,68 ; 85,54) 62 – 100	T= 2,750 448 gl P=,006** U=21709,0 P=,011*
ALBÚMINA (g/dl)	$3,19 \pm 0,54$ (3,12 ; 3,26) 1,80 – 6,80	$3,30 \pm 0,60$ (3,22 ; 3,38) 1,80 – 6,30	T= 2,042 445 gl P=,042* U=21160,0 P=,006**
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	$6,90 \pm 2,87$ (6,55 ; 7,29) 1,60 – 16,40	$6,29 \pm 2,64$ (5,93 ; 6,65) 1,40 – 15,40	T= 2,341 447 gl P=,020* U=22023,50 P=,026*

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

No se encontró ninguna asociación entre la disfunción tiroidea y el sexo de los pacientes ($\chi^2=0,084$; 1 gl; $P=,772$), ni con la presencia de HTA, diabetes, hiperlipemias o patología cardio-cerebrovascular, $p>,05$ (Tabla 28).

Tabla 28: Comorbilidad de la disfunción tiroidea (FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDADES CARDIO/CEREBROVASCULARES) (N=450)

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
HTA	Sí: 55,5% (250) No: 44,5% (200)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí: 57,3% (192) No: 42,7% (143)	$\chi^2=1,641$; 1 gl ; $P=,200$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí: 28,3% (58) No: 71,7% (57)	
DIABETES	Sí: 26,2% (118) No: 73,8% (332)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí: 26,3% (88) No: 73,3% (247)	$\chi^2=0,001$; 1 gl ; $P=,970$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí: 26,1% (30) No: 73,9% (85)	
DISLIPEMIAS	Sí:16,0%(72) No:84,0% (378)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí:15,8%(53) No:84,2% (282)	$\chi^2=0,031$; 1 gl ; $P=,86$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí: 16,5%(19) No:83,4% (96)	
CARDIOPATÍA	Sí: 32,8% (148) No: 67,1% (302)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí: 32,5% (109) No: 67,5% (226)	$\chi^2=0,073$; 1 gl ; $P=,786$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí: 40,0% (39) No: 60,0% (76)	
ICC	Sí:15,8%(71) No: 84,2%(379)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí: 15,2%(52) No: 84,8% (283)	$\chi^2=0,064$; 1 gl ; $P=,800$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí:16,5% (19) No: 83,5% (96)	
ANGOR	Sí:2,0% (9) No: 98% (441)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí:1,8% (6) No: 98,2% (329)	$\chi^2=0,292$; 1 gl ; $P=,589$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí: 2,6%(3) No:97,4%(112)	
IAM	Sí:7,1%(32) No:92,8%(418)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí: 7,2%(24) No:92,8% (311)	$\chi^2=0,006$; 1 gl ; $P=,940$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí:7,0% (8) No: 93,0% (107)	
ARRITMIAS	Sí: 34,4% (155) No: 65,6% (295)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí: 35,5% (119) No: 64,5% (216)	$\chi^2=0,675$; 1 gl ; $P=,411$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí: 31,3% (36) No: 68,7% (79)	
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	Sí: 20,2% (91) No: 79,8% (359)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí: 18,8% (63) No: 81,2% (272)	$\chi^2=1,630$; 1 gl ; $P=,202$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí: 24,3% (28) No: 75,7% (87)	
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	Sí: 6,7% (30) No: 93,3% (420)	
Disfunción tiroidea (N=335)	Sí: 5,7% (19) No: 94,3% (316)	$\chi^2=2,086$; 1 gl ; $P=,149$ ^{NS}
Eutiroideos (N=115)	Sí: 9,6% (11) No: 90,4% (104)	

NS = no significativo ($p>,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Tampoco se encontró relación entre la presencia de disfunción tiroidea con otras patologías no vasculares, como tumorales, enfermedades autoinmunes, digestivas, respiratorias, renales, psiquiátricas, neurológicas y osteoporosis previamente conocidas, $p > ,05$ (Tabla 29).

Tabla 29: Comorbilidad de la disfunción tiroidea. OTRAS PATOLOGÍAS (N=450)

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
ENFERMEDAD TUMORAL	Sí:13,1%(59) No:86,9% (391)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí:13,4%(45) No:86,6% (290)	Chi ² =0,119 ; 1 gl ; P=,730 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 12,2%(14) No:87,8% (101)	
ENFERMEDADES AUTOINMUNES	Sí: 1,1% (5) No:98,8% (445)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 0,9% (3) No: 99,1% (332)	Chi ² =0,555 ; 1 gl ; P=,456 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 1,7% (2) No: 98,3% (113)	
PATOLOGÍA DIGESTIVA	Sí:20,9%(94) No:79,1% (356)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí:22,7%(76) No:77,3% (259)	Chi ² =2,563 ; 1 gl ; P=,109 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 15,6%(18) No:84,5% (97)	
PATOLOGÍA RESPIRATORIA	Sí: 24,9% (112) No: 75,1% (338)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 26,6% (89) No: 73,4% (246)	Chi ² =1,975 ; 1 gl ; P=,160 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 20,0% (23) No: 80,0% (92)	
PATOLOGÍA RENAL	Sí:12,4%(56) No: 87,6%(394)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 14,0%(47) No: 86,0% (288)	Chi ² =3,024 ; 1 gl ; P=,082 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 7,8% (9) No: 92,2% (106)	
ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA	Sí:16,7% (75) No: 83,3% (375)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí:17,3% (58) No: 82,7% (277)	Chi ² =0,395 ; 1 gl ; P=,530 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 14,8%(17) No:85,2%(98)	
ENFERMEDAD NEUROLÓGICA	Sí:19,1%(86) No:80,9%(364)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 20,6%(69) No:79,4% (266)	Chi ² =1,872 ; 1 gl ; P=,171 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí:14,8% (17) No: 85,2% (98)	
OSTEOPOROSIS	Sí: 5,8% (26) No: 94,2% (424)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 4,8% (16) No: 95,2% (319)	Chi ² =2,416 ; 1 gl ; P=,120 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 8,7% (10) No: 91,3% (105)	

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Si que existía relación entre la presencia de disfunción tiroidea y el uso de diuréticos ($p<,001$). No se encontró relación con el resto de los fármacos, tanto antihipertensivos, anticomiciales, anticoagulantes, antiagregantes, amiodarona, estatinas, glucocorticoides, ni con los antidiabéticos e insulinas (Tabla 30).

Tabla 30: Comorbilidad de la disfunción tiroidea. FÁRMACOS DE USO COMÚN EN ANCIANOS (N=450)

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
IECAS	Sí: 21,8% (98) No: 78,2% (352)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 22,4% (75) No: 77,6% (260)	$\text{Chi}^2=0,287$; 1 gl ; $P=,592$ ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 20% (23) No: 80% (92)	
ARA II	Sí: 6,9% (31) No: 93,1% (419)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 7,2% (24) No: 92,8% (311)	$\text{Chi}^2=0,155$; 1 gl ; $P=,694$ ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 6,1% (7) No: 93,9% (108)	
ANTAGONISTAS DEL CALCIO	Sí:13,1%(59) No:86,9% (391)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí:13,7%(46) No:86,3% (289)	$\text{Chi}^2=0,443$; 1 gl ; $P=,506$ ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 11,3%(13) No:88,7% (103)	
B-BLOQUEANTES	Sí: 7,3% (33) No: 92,7% (417)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 6,3% (21) No:93,7% (314)	$\text{Chi}^2=2,187$; 1 gl ; $P=,139$ ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí:10,4% (12) No:89,6% (103)	
DIURÉTICOS	Sí:44,2%(199) No:55,8%(251)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 48,7%(163) No: 51,3% (172)	$\text{Chi}^2=10,451$; 1 gl ; $P=,001^{**}$
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí:31,3% (36) No: 68,7% (79)	
α-BLOQUEANTES	Sí:1,3 (6) No: 98,7% (444)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí:1,5% (5) No: 98,5% (330)	$\text{Chi}^2=0,253$; 1 gl ; $P=,615$ ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 0,9%(1) No:99,1%(115)	
AMIODARONA	Sí:1,1%(5) No:98,9%(445)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 1,5%(5) No:98,5% (330)	$\text{Chi}^2=1,736$; 1 gl ; $P=,188$ ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí:0,0% (0) No:100% (115)	
DIGITÁLICOS	Sí: 13,3% (60) No: 86,7% (390)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 12,8% (43) No: 87,2% (292)	$\text{Chi}^2=0,281$; 1 gl ; $P=,596$ ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 14,8% (17) No: 85,2% (98)	

Tabla 30 (continuación): Comorbilidad de la disfunción tiroidea. FÁRMACOS DE USO COMÚN EN ANCIANOS (N=450)

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
ANTICOAGULANTES ORALES	Sí: 15,1% (68) No: 84,9% (382)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 15,2% (51) No: 84,7% (284)	Chi ² =0,013 ; 1 gl ; P=,909 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 14,8% (17) No: 85,2% (98)	
ANTIAGREGANTES	Sí: 25,3% (114) No: 74,7% (336)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 29,8% (100) No: 70,2% (235)	Chi ² =0,055 ; 1 gl ; P=,815 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 12,2% (14) No: 87,8% (101)	
ESTATINAS	Sí: 6,9% (31) No: 93,1% (419)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 6,3% (21) No: 93,7% (314)	Chi ² =0,786 ; 1 gl ; P=,375 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 8,7% (10) No: 91,3% (105)	
FIBRATOS	Sí: 0,7% (3) No: 99,3% (447)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 0,9% (3) No: 99,1% (332)	Chi ² =1,037 ; 1 gl ; P=,309 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 0,0% (0) No: 100% (115)	
PSICOTROPOS	Sí: 27,5% (124) No: 72,5% (326)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 27,5% (92) No: 72,5% (243)	Chi ² =0,006 ; 1 gl ; P=,940 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 27,8% (32) No: 72,2% (83)	
GLUCOCORTICOIDES	Sí: 4,7% (21) No: 95,3% (429)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 5,4% (18) No: 94,6% (317)	Chi ² =1,471 ; 1 gl ; P=,225 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 2,6% (3) No: 97,4% (112)	
FENITOÍNA	Sí: 1,8% (8) No: 98,2% (442)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 1,8% (6) No: 98,2% (329)	Chi ² =0,001 ; 1 gl ; P=,971 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 1,7% (2) No: 98,3% (113)	
ANTIDIABÉTICOS ORALES	Sí: 8,9% (40) No: 91,1% (410)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 7,8% (26) No: 92,2% (309)	Chi ² =2,056 ; 1 gl ; P=,151 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 12,2% (14) No: 87,8% (101)	
INSULINA	Sí: 7,8% (35) No: 92,2% (415)	
<i>Disfunción tiroidea (N=335)</i>	Sí: 8,6% (29) No: 91,4% (306)	Chi ² =1,412 ; 1 gl ; P=,235 ^{NS}
<i>Eutiroideos (N=115)</i>	Sí: 5,2% (6) No: 94,8% (109)	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

1.5.2. COMORBILIDAD DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EXCLUYENDO EL SEE

Se detectó relación significativa entre la disfunción tiroidea (excluyendo el SEE) con la amiodarona, siendo más frecuente su consumo dentro de los pacientes con alteración tiroidea diagnosticada al ingreso que aquellos que estaban eutiroideos, $p<,05$. Los fármacos antitiroideos también se consumían más en aquellos que persistían con la disfunción tiroidea al ingreso, lo que hacía suponer que los pacientes con tratamiento antitiroideo no alcanzaban el grado total de normofunción ($p<,01$), cuando excluíamos el SEE (Tabla 31).

Tabla 31: Comorbilidad de la disfunción tiroidea excluyendo el SEE (N=450).

Datos estadísticamente significativos

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
AMIODARONA	Sí:1,1% (5) No:98,9%(445)	
<i>Disfunción tiroidea</i> (N=53)	Sí: 3,8% (2) No:96,2% (51)	Chi ² =3,876 ; 1 gl ; P=,049 *
<i>Eutiroideos más SEE</i> (N=397)	Sí: 0,8% (3) No:99,2% (394)	
ANTITIROIDEOS	Sí: 0,7% (3) No:99,3% (447)	
<i>Disfunción tiroidea</i> (N=53)	Sí: 3,8% (2) No: 96,2% (51)	Chi ² =8,757 ; 1 gl ; P=,003**
<i>Eutiroideos más SEE</i> (N=397)	Sí: 0,3% (1) No:99,7% (396)	

NS = no significativo ($p>,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

1.5.3. COMORBILIDAD DEL HIPOTIROIDISMO

La relación entre la amiodarona y el hipotiroidismo, concretamente el hipotiroidismo subclínico tenía una significación estadística con $p < ,01$, siendo más frecuente su consumo en el caso de los hipotiroideos diagnosticados al ingreso al compararlos con el resto de los pacientes (Tabla 32).

Tabla 32: Comorbilidad del hipotiroidismo (N=450). Datos estadísticamente significativos

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
HIPOTIROIDISMO		
AMIODARONA	Sí:1,1% (5) No:98,9%(445)	Chi ² =7,620 ; 1 gl ; P=,006 **
HIPOTIROIDISMO (N=34)	Sí: 5,9% (2) No:94,1% (32)	
NO HIPOTIROIDEOS (N=416)	Sí: 0,7% (3) No: 99,3% (413)	
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO		
AMIODARONA	Sí: 0,7% (3) No: 99,3% (447)	Chi ² =9,886 ; 1 gl ; P=,002**
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (N=28)	Sí: 7,1% (2) No: 92,9% (26)	
NO HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO (N=422)	Sí: 0,7% (3) No: 99,2% (419)	

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

1.5.4. COMORBILIDAD DEL HIPERTIROIDISMO

Respecto al hipertiroidismo diagnosticado al ingreso en la UGA, cuando lo relacionábamos con los fármacos de uso más común, encontramos que estos pacientes estaban más anticoagulados que el resto de pacientes, con $p<,05$. Consumían más fibratos, $p<,05$.

Si se analizaba el hipertiroidismo franco, se observaba que presentan más arritmias, con $p<,05$ y estaban más anticoagulados con una significación de $p<,01$, también estos pacientes se relacionaban con la insuficiencia renal crónica, con $p<,05$.

Los que tenían hipertiroidismo subclínico consumían más ARA II y fibratos de forma significativa, $p<,01$ (Tabla 33).

Tabla 33: Comorbilidad del hipertiroidismo (N=450). Datos estadísticamente significativos

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
HIPERTIROIDISMO		
ANTICOAGULANTES ORALES	Sí:15,1% (68) No:84,9%(382)	
HIPERTIROIDISMO (N=19)	Sí: 31,6% (6) No:68,4% (13)	Chi²=4,194 ; 1 gl ; P=,041*
NO HIPERTIROIDEOS (N=431)	Sí: 14,4% (62) No: 85,6% (369)	
FIBRATOS	Sí: 0,7% (3) No: 99,3% (447)	
HIPERTIROIDISMO (N=19)	Sí: 5,3% (1) No: 94,7% (18)	Chi²=6,329 ; 1 gl ; P=,012*
NO HIPERTIROIDEOS (N=431)	Sí: 0,5% (2) No: 99,5% (429)	
HIPERTIROIDISMO FRANCO		
ARRITMIAS	Sí: 34,4% (155)No: 65,5% (295)	
HIPERTIROIDISMO FRANCO (N=11)	Sí: 63,6% (7) No: 36,4% (4)	Chi²=4,225 ; 1 gl ; P=,039*
NO HIPERTIROIDEOS FRANCO(N=439)	Sí: 33,7% (148) No: 66,3% (291)	
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	Sí: 12,4% (56) No: 87,6% (394)	
HIPERTIROIDISMO FRANCO (N=11)	Sí: 36,4% (4) No: 63,6% (7)	Chi²=5,921 ; 1 gl ; P=,015*
NO HIPERTIROIDEOS FRANCO(N=439)	Sí: 11,8% (52) No: 88,2% (387)	
ANTICOAGULANTES ORALES	Sí: 15,1% (68) No: 84,9% (382)	
HIPERTIROIDISMO FRANCO (N=11)	Sí: 45,4% (5) No: 54,6% (6)	Chi²=5,921 ; 1 gl ; P=,004**
NO HIPERTIROIDEOS FRANCO(N=439)	Sí: 14,3% (63) No: 85,7% (376)	
HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO		
ARA II	Sí: 6,9% (31) No: 93,1% (419)	
HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO (N=8)	Sí: 37,5% (3) No: 62,5% (5)	Chi²=11,898 ; 1 gl ; P=,001**
NO HIPERTIROIDEOS SUBCLÍNICO(N=442)	Sí: 6,3% (28) No: 93,7% (414)	
FIBRATOS	Sí: 0,7% (3) No: 99,3% (447)	
HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO (N=8)	Sí: 12,5% (1) No: 87,5% (7)	Chi²=17,222 ; 1 gl ; P=,000**
NO HIPERTIROIDEOS SUBCLÍNICO(N=442)	Sí: 0,5% (2) No: 99,5% (440)	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

1.5.5. COMORBILIDAD DEL SEE

Al analizar el SEE diagnosticado al ingreso, podemos destacar que presentaban menos frecuencia de osteoporosis, con $p<,05$, y también consumían más diuréticos con $p<,01$, en concreto en el SEE tipo 1, con mayor utilización de salicilatos, $p<,05$, con respecto al resto de la muestra.

En el SEE tipo 2 observamos como presentaban menos arritmias y por lo tanto menos anticoagulación oral, $p<,05$, aunque con mayor consumo de glucocorticoides, $p<,01$.

El SEE tipo 3 se relacionaba con la ICC y con las enfermedades neurológicas en especial la demencia, con $p<,05$.

Con respecto al SEE tipo 4 se relacionaba con la presencia de tumores malignos con $p<0,1$ y con la patología digestiva por cualquier causa, $p<,05$.

El SEE tipo 5 se asociaba con la ICC aguda, con $p<,05$, con mayor consumo de diuréticos ($p<,05$), IECAS ($p<,01$) y B-bloqueantes ($p<,05$).

El SEE tipo 6 fue el único que se relacionó con el consumo de amiodarona con $p<,01$ (Tabla 34).

Tabla 34: Comorbilidad del SEE (N=450). Datos estadísticamente significativos

Variables	DESCRIPTIVOS		Test de contraste
SEE			
OSTEOPOROSIS	Sí:5,8% (26)	No:94,2%(424)	Chi ² =4,889 ; 1 gl ; P=,027*
SEE (N=282)	Sí: 3,9% (11)	No:96,1% (271)	
NO SEE (N=168)	Sí: 8,9% (15)	No: 91,1% (153)	
DIURÉTICOS	Sí: 44,2% (199)	No: 55,8% (251)	Chi ² =12,887 ; 1 gl ; P=,000**
SEE (N=282)	Sí: 50,7% (143)	No: 49,3% (139)	
NO SEE (N=168)	Sí: 33,3% (56)	No: 66,7% (112)	
SEE TIPO 1			
DIURÉTICOS	Sí: 44,2% (199)	No: 55,8% (251)	Chi ² =4,274 ; 1 gl ; P=,039*
SEE TIPO 1(N=240)	Sí: 48,9% (117)	No: 51,1% (123)	
NO SEE TIPO 1 (N=210)	Sí: 38,8% (82)	No: 61,2% (129)	
SALICILATOS	Sí: 3,8% (17)	No: 96,2% (433)	Chi ² =3,871 ; 1 gl ; P=,049*
SEE TIPO 1(N=240)	Sí: 5,4% (13)	No: 94,6% (226)	
NO SEE TIPO 1 (N=210)	Sí: 1,9% (4)	No: 98,1% (207)	
SEE TIPO 2			
ARRITMIAS	Sí: 34,4% (155)	No: 65,6% (295)	Chi ² =6,058 ; 1 gl ; P=,014*
SEE TIPO 2 (N=21)	Sí: 9,5% (2)	No: 90,4% (19)	
NO SEE TIPO 2 (N=429)	Sí: 35,7% (153)	No: 64,3% (276)	
ANTICOAGULANTES ORALES	Sí: 15,1% (68)	No: 84,9% (382)	Chi ² =3,921 ; 1 gl ; P=,048*
SEE TIPO 2 (N=21)	Sí: 0,0% (0)	No: 100% (21)	
NO SEE TIPO 2 (N=429)	Sí: 15,8% (68)	No: 84,2% (361)	
GLUCOCORTICOIDES	Sí: 4,7% (21)	No: 95,3% (429)	Chi ² =10,240 ; 1 gl ; P=,001**
SEE TIPO 2 (N=21)	Sí: 19,0% (4)	No: 81,0% (17)	
NO SEE TIPO 2 (N=429)	Sí: 4,0% (17)	No: 96% (412)	
SEE TIPO 3			
ICC	Sí: 15,8% (71)	No: 84,2% (379)	Chi ² =5,350 ; 1 gl ; P=,021*
SEE TIPO 3 (N=1)	Sí: 100% (1)	No: 0% (0)	
NO SEE TIPO 3 (N=449)	Sí: 15,6% (70)	No: 84,4% (379)	
ENFERMEDAD NEUROLÓGICA	Sí: 19,1% (86)	No: 80,9% (364)	Chi ² =4,242 ; 1 gl ; P=,039*
SEE TIPO 3 (N=1)	Sí: 100% (1)	No: 0% (0)	
NO SEE TIPO 3 (N=449)	Sí: 19,1% (85)	No: 80,9% (364)	
ANTICOAGULANTES ORALES	Sí: 15,1% (68)	No: 84,9,2% (382)	Chi ² =5,630 ; 1 gl ; P=,018*
SEE TIPO 3 (N=1)	Sí: 100% (1)	No: 0% (0)	
NO SEE TIPO 3 (N=449)	Sí: 15.1% (67)	No: 84,9% (382)	

Tabla 34 (continuación): Comorbilidad del SEE (N=450). Datos estadísticamente significativos

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
ANTIDIABÉTICOS ORALES	Sí: 8,9% (40) No: 91,1% (410)	Chi²=5,630 ; 1 gl ; P=,001**
SEE TIPO 3 (N=1)	Sí: 100% (1) No: 0% (0)	
NO SEE TIPO 3 (N=449)	Sí: 8,7% (39) No: 81,3% (410)	
SEE TIPO 4		
TUMORES MALIGNOS	Sí: 13,1% (59) No: 86,9% (391)	Chi²=21,228 ; 1 gl ; P=,000**
SEE TIPO 4 (N=7)	Sí: 71,4% (5) No: 28,6% (2)	
NO SEE TIPO 4 (N=443)	Sí: 12,2% (54) No: 87,8% (389)	
PATOLOGÍA DIGESTIVA	Sí: 20,9% (94) No: 79,1% (356)	Chi²=5,655 ; 1 gl ; P=,017*
SEE TIPO 4 (N=7)	Sí: 57,1% (4) No: 42,9% (3)	
NO SEE TIPO 4 (N=443)	Sí: 20,3% (90) No: 79,7% (353)	
FENITOINA	Sí: 1,8% (8) No: 98,2% (442)	Chi²=6,371 ; 1 gl ; P=,012*
SEE TIPO 4 (N=7)	Sí: 14,3% (1) No: 85,7% (6)	
NO SEE TIPO 4 (N=443)	Sí: 1,6% (7) No: 98,4% (436)	
SEE TIPO 5		
IC AGUDA	Sí: 22,0% (99) No: 78,0% (351)	Chi²=5,118 ; 1 gl ; P=,024*
SEE TIPO 5 (N=7)	Sí: 57,1% (4) No: 42,9% (3)	
NO SEE TIPO 5 (N=443)	Sí: 21,4% (95) No: 78,5% (348)	
IECAS	Sí: 21,8% (98) No: 78,2% (352)	Chi²=10,290 ; 1 gl ; P=,001**
SEE TIPO 5 (N=7)	Sí: 71,4% (5) No: 28,6% (2)	
NO SEE TIPO 5 (N=443)	Sí: 21,0% (93) No: 79,0% (350)	
B-BLOQUEANTES	Sí: 7,3% (33) No: 92,7% (417)	Chi²=4,720 ; 1 gl ; P=,030*
SEE TIPO 5 (N=7)	Sí: 28,6% (2) No: 71,4% (5)	
NO SEE TIPO 5 (N=443)	Sí: 7,0% (31) No: 93,0% (412)	
DIURÉTICOS	Sí: 44,2% (199) No: 55,8% (251)	Chi²=4,963 ; 1 gl ; P=,026*
SEE TIPO 5 (N=7)	Sí: 85,7% (6) No: 14,3% (1)	
NO SEE TIPO 5 (N=443)	Sí: 43,6% (193) No: 56,4% (250)	
SEE TIPO 6		
AMIODARONA	Sí: 1,1% (5) No: 98,9% (445)	Chi²=13,392 ; 1 gl ; P=,000**
SEE TIPO 5 (N=6)	Sí: 16,7% (1) No: 83,4% (5)	
NO SEE TIPO 5 (N=444)	Sí: 0,9% (4) No: 99,1% (440)	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

1.5.6. VALORACIÓN FUNCIONAL-MENTAL-SOCIAL EN LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

En cuanto a la valoración geriátrica integral de estos pacientes se puede destacar que se encontró relación entre la disfunción tiroidea y el estado funcional del paciente tanto al ingreso como al alta. Los pacientes con disfunción tiroidea presentaban mayor deterioro funcional al ingreso que los eutiroideos con $p<,05$, al igual que ocurría al alta, tenían mayor dependencia funcional los pacientes con disfunción tiroidea con $p<,001$.

Los casos con disfunción tiroidea tenían mayor deterioro cognitivo que los normotiroideos de forma estadísticamente significativa con $p<,001$. Vivían más en residencias que los eutiroideos, con significación estadística con $p<,05$ (Tabla 35). Había mayor número de pacientes con disfunción tiroidea y dependencia total al alta en relación a los eutiroideos (32,3% versus 21,4%, $p<,05$).

El porcentaje de pacientes con dependencia funcional total o severa al ingreso era más elevada en los casos con SEE que en el hipotiroidismo, hipertiroidismo o los eutiroideos (44,6%, 38,2%, 26,3% y 33%, respectivamente, $p<,05$). Lo mismo ocurría con la dependencia total o severa al alta, se observaba una mayor frecuencia en los pacientes con SEE que en el resto de sujetos (33% versus 23,6%, $p<,05$), fundamentalmente asociado al SEE tipo 1, ($p<,01$).

No se observó ninguna relación tanto del hipotiroidismo como del hipertiroidismo, ni en ninguna de sus formas, con el índice de Barthel al ingreso y al alta, ni con el estado cognitivo del paciente al ingreso, $p>,05$ (Tabla 35).

Tabla 35: Valoración funcional-mental-social de la disfunción tiroidea

Variables	Media \pm D.T. Rango (IC 95%)	Test de contraste
BARTHEL AL INGRESO (N=446)	42,35 \pm 39,70 (41,02 ; 48,27) 0 – 100	(Student / Mann-Whitney)
<i>Disfunción tiroidea</i> (N=331)	39,84 \pm 39,2 (35,75 ; 43,66) 0 -100	T= 2,234 444 gl P=,027* U=1653,5 P=,022*
<i>Eutiroideos</i> (N=115)	49,56 \pm 40,5 (42,21 ; 56,80) 0 – 100	
BARTHEL AL ALTA (N=397)	52,53 \pm 39,13 (41,02 ; 48,27) 0 – 100	(Student / Mann-Whitney)
<i>Disfunción tiroidea</i> (N=285)	48,19 \pm 38,64 (37,23 ; 46,59) 0 – 100	T= 3,642 395 gl P=,000** U= 12373,5 P=,000**
<i>Eutiroideos</i> (N=112)	63,75 \pm 38,17 (43,16 ; 57,77) 0 – 100	
ECR MENTAL INGRESO (N=412)	1,41 \pm 1,75 (1,24 ; 1,58) 0 – 5	(Student / Mann-Whitney)
<i>Disfunción tiroidea</i> (N=307)	1,53 \pm 1,8 (1,31 ; 1,72) 0 – 5	T= 2,601 410 gl P=,015* U= 13671,0 P=,012*
<i>Eutiroideos</i> (N=105)	1,05 \pm 1,57 (0,75 ; 1,34) 0 – 5	
DOMICILIO/RESIDENCIA (N=293/157)	65,1% / 34,9%	
<i>Disfunción tiroidea</i> (N=335)	Domicilio: N=208 (62,1%) /Residencia: N=127 (37,9%)	Chi²=5,268 ; 1 gl ; P=,022*
<i>Eutiroideos</i> (N=115)	Domicilio: N=85 (73,9%) /Residencia: N=30 (26,1%)	
DEPENDENCIA FUNCIONAL TOTAL AL ALTA	Sí: 29,2% (116) No: 70,8% (281)	
<i>Disfunción tiroidea</i> (N=285)	Sí: 32,3% (92) No: 67,7% (193)	Chi²=4,578 ; 1 gl ; P=,032*
<i>Eutiroideos</i> (N=112)	Sí: 21,4% (24) No: 78,6% (88)	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5%

** Altamente Significativo al 1%

1.5.7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL INGRESO

En el análisis de regresión logística de las diferentes variables en relación a la disfunción tiroidea durante la hospitalización, incluyendo datos clínicos (la edad, el estado funcional al ingreso y al alta y el estado mental al ingreso) y analíticos (niveles de glucosa, colesterol, LDL-colesterol, creatinina, ácido úrico y albúmina), se observó que existía significación en los contrastes de medias con; edad, creatinina, Barthel al alta. Sin encontrarse para el resto de parámetros significación.

Apareciendo como predictores significativos en el modelo de regresión logística múltiple: edad ($p<,01$), creatinina ($p<,01$) y Barthel al alta ($p<,01$). El valor negativo del coeficiente B y la $OR<1$ del Barthel al alta indican que se trata de factores de protección, por lo tanto tenían disfunción tiroidea los de menor índice de Barthel al alta, es decir los pacientes con peor deterioro funcional. Mientras que para la creatinina y la edad, tenían disfunción los que tenían más elevada la creatinina o más años.

El modelo era significativo con buen ajuste entre el estado real y el predicho con una tasa de acierto total en el pronóstico del 72,50%. En la tabla 36 se muestra el resumen del modelo.

Tabla 36: Modelo de regresión logística múltiple para LA DISFUNCION TIROIDEA DURANTE EL INGRESO

<i>Variables Introducidas</i>	<i>Coeficiente B</i>	<i>E.T.(B)</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95% de OR</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p-sig</i>
EDAD	0,06	0,02	1,06	1,02 – 1,10	9,86	1	,002**
CREATININA	0,86	0,38	2,36	1,36 – 4,12	9,23	1	,002**
BARTHEL AL ALTA	-0,01	0	0,99	0,98 – 0,99	10,33	1	,001**
<i>Variables Excluidas</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p-sig</i>	<i>Resumen del modelo</i>			
Glucosa	3,7	1	,055 ^{NS}	<i>Resumen del modelo</i>	<i>Resumen del modelo</i>		
Albúmina	2,7	1	,100 ^{NS}	Test Ómnibus signif. modelo	Chi ² =38,757; 5 gl; p=,000**		
Ácido úrico	0	1	,973 ^{NS}	Test Hosmer-Lemeshow	Chi ² = 4,35; 8 gl; p=,824 ^{NS}		
Colesterol	0,01	1	,977 ^{NS}	Ajuste R ² Nagelkerke	0,13		
LDL- colesterol	0,03	1	,865 ^{NS}	Porcentaje total clasificación correcta	72,50%		
Barthel al ingreso	2,07	1	,150 ^{NS}				
ECRM	2,07	1	,151 ^{NS}				

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo a 1%

1.6. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA

1.6.1. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y

DISFUNCIÓN TIROIDEA

Durante la hospitalización fallecieron 69 pacientes (15,3%).

Se observó en el análisis estadístico como la disfunción tiroidea diagnosticada durante el ingreso estaba asociada con la mortalidad intrahospitalaria ($p<,001$), mientras que la normofunción tiroidea se asociaba estadísticamente con mayor probabilidad de alta hospitalaria, $p<,001$ (Tabla 37).

Esta asociación de la disfunción tiroidea con la mortalidad estaba relacionada con la presencia del SEE, $p<,001$ (Tabla 37).

El 20,2% de los pacientes con SEE fallecían durante la hospitalización vs 10,5%, 8,8% y 6,1% del hipertiroidismo, hipotiroidismo y los eutiroideos, respectivamente.

Tabla 37: Mortalidad intrahospitalaria en la disfunción tiroidea

Variables	PREVALENCIAS	Test de contraste
DISF. TIROIDEA DIAGNOSTICADA DURANTE EL INGRESO (N=450)	74,4% (335) (70,0% -78,0 %)	
Éxitus (N=69)	89,8% (62) (83,0% - 97,0%)	Chi²=10,173 ; 1 gl ; P=,001**
Altas (N=381)	71,6% (273) (67% - 76%)	
HIPOTIROIDISMO (N=450)	7,5% (34) (5,1% - 10,0%)	
Éxitus (N=69)	4,3%(3) (0,6% - 9,3%)	Chi ² =1,201 ; 1 gl ; P=,273 ^{NS}
Altas (N=381)	8,1% (31) (5,4% - 10,9%)	
Hipot. FRANCO (N=450)	1,3% (6) (0,3% - 2,4%)	
Éxitus (N=69)	0%(0) (-)	--
Altas (N=381)	1,6% (6) (0,3% - 2,8%)	
Hipot. SUBCLÍNICO (N=450)	6,2% (28) (4,0% - 8,5%)	
Éxitus (N=69)	4,3%(3) (0,6 % - 9,3%)	Chi ² =0,491 ; 1 gl ; P=,484 ^{NS}
Altas (N=381)	6,6% (25) (4,1% - 9,1%)	
HIPERTIROIDISMO (N=450)	4,2% (19) (2,4% - 6,1%)	
Éxitus (N=69)	2,9% (2) (1,2% -7,0%)	Chi ² =0,353 ; 1 gl ; P=,552 ^{NS}
Altas (N=381)	4,5% (17) (2,4% - 6,5%)	
Hiper. FRANCO (N=450)	2,4% (11) (1,0% - 3,9%)	
Éxitus (N=69)	1,4% (1) (1,4% - 4,3%)	Chi ² =0,338 ; 1 gl ; P=,561 ^{NS}
Altas (N=381)	2,6% (10) (1,0% - 4,2%)	
Hiper. SUBCLÍNICO (N=450)	1,7% (8) (0,5% -3,0%)	
Éxitus (N=69)	1,4%(1) (1,4% - 4,3%)	Chi ² =0,050 ; 1 gl ; P=,822 ^{NS}
Altas (N=381)	1,8% (7) (0,5% - 3,2%)	
SEE TOTAL (N=450)	62,7% (282)(58,2% -67,1%)	
Éxitus (N=69)	82,6% (57) (73,4% - 91,8%)	Chi²=13,843 ; 1 gl ; P=,000**
Altas (N=381)	59,0% (225) (54,1% -64%)	
EUTIROIDEOS (N=450)	25,5% (115) (21,5% -29,6%)	
Éxitus (N=69)	10,1% (7) (2,8% - 17,4%)	Chi²=10,173 ; 1 gl ; P=,000**
Altas (N=381)	28,3% (108) (23,8% -32,9%)	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

DISF. TIROIDEA PREVIA: Disfunción tiroidea previa

Hipot. FRANCO: Hipotiroidismo franco

Hipot. SUBCLÍNICO: Hipotiroidismo subclínico

Hiper. FRANCO: Hipertiroidismo franco

Hiper. SUBCLÍNICO: Hipertiroidismo subclínico

Los porcentajes de mortalidad en cuanto al tipo de SEE eran de 20,1%, 23,8%, 100%, 28,5%, 0%, 16,7%, para los tipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente. Encontrándose asociación estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad intrahospitalaria en el SEE tipo 1, con $p < 0,01$. En el tipo 3 fallecía el único paciente de la muestra y en el tipo 5 ninguno (Tabla 38).

Tabla 38: Mortalidad intrahospitalaria en el SEE

Variables	PREVALENCIAS	Test de contraste
SEE TOTAL	62,7% (282) (58,2% -67,1%)	
Éxitus (N=69)	82,6% (57) (73,4% - 91,8%)	Chi ² =13,843 ; 1 gl ; P=,000**
Altas (N=381)	59,0% (225) (54,1% -64,0 %)	
SEE tipo 1	53,3% (240) (48,7% -58,0%)	
Éxitus (N=69)	69,5% (48) (58,4%-80,7%)	Chi ² =8,860 ; 1 gl ; P=,003**
Altas (N=381)	50,3% (192) (45,3% - 55,4%)	
SEE tipo 2	4,7% (21) (2,7% - 6,6%)	
Éxitus (N=69)	7,2% (5) (1,0% - 13,5%)	Chi ² =1,219 ; 1 gl ; P=,270 ^{NS}
Altas (N=381)	4,2% (16) (2,2% - 6,2%)	
SEE tipo 3	0,2% (1) (0,2% - 0,7%)	
Éxitus (N=69)	1,5% (1) (1,4% - 4,3%)	--
Altas (N=381)	(-) (-)	
SEE tipo 4	1,5% (7) (0,4% - 2,9%)	
Éxitus (N=69)	7,2% (5) (1,2% - 7,0%)	Chi ² =0,960 ; 1 gl ; P=,327 ^{NS}
Altas (N=381)	0,5% (2) (0,2% - 2,5%)	
SEE tipo 5	1,5% (7) (0,4% - 2,7%)	
Éxitus (N=69)	(-) (-)	--
Altas (N=381)	1,8% (7) (0,5% - 3,2%)	
SEE tipo 6	1,3% (6) (0,3% - 2,4%)	
Éxitus (N=69)	1,4% (1) (1,4%- 4,3%)	Chi ² =0,008 ; 1 gl ; P=,927 ^{NS}
Altas (N=381)	1,3% (5) (0,2% - 2,5%)	

NS = no significativo ($p > 0,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

1.6.2. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y VALORES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Cuando se analizó la relación existente entre la mortalidad hospitalaria y los distintos rangos de TSH y hormonas tiroideas, se realizó la siguiente clasificación: TSH baja < 0,4 $\mu\text{U/ml}$, TSH normal 0,4 – 5,0 $\mu\text{U/ml}$, TSH alta > 5,0 $\mu\text{U/ml}$, T4 libre baja < 11 pmol/l, T4 libre normal 11 – 23 pmol/l, T4 libre alta > 23 pmol/l, T3 libre baja < 3,95 pmol/l, T3 normal 3,95 – 6,8 pmol/l y T3 libre alta > 6,8 pmol/l.

En la muestra se observaba como los pacientes con niveles de T3 inferiores al intervalo admitido como normal se relacionaban estadísticamente con la mortalidad intrahospitalaria, falleciendo el 88%, con $p < ,001$. Mientras que los pacientes con valores de T3 dentro del intervalo considerado normal, se les daba de alta a su lugar de residencia en un 36%, con una significación de $p < ,001$. Para el resto de intervalos tanto de TSH como de T4 libre no se observó relación estadísticamente significativa, $p > ,05$ (Tabla 39).

Tabla 39: Mortalidad intrahospitalaria y valores de las hormonas tiroideas

Variables	PREVALENCIAS	Test de contraste
TSH BAJA (N=450)	SI: 9,1% (41) NO: 90,9% (409)	
<i>Éxitus</i> (N=69)	SI: 11,6%(8) NO:88,4% (61)	Chi ² =0,607 ; 1 gl ; P=,436 ^{NS}
<i>Altas</i> (N=381)	SI:8,7% (33) NO:91,3% (348)	
TSH NORMAL (N=450)	SI: 83,3% (375)NO:16,7% (75)	
<i>Éxitus</i> (N=69)	SI: 84,0%(58) NO:16,0% (11)	Chi ² =0,031 ; 1 gl ; P=,861 ^{NS}
<i>Altas</i> (N=381)	SI:83,2% (317) NO:16,8% (64)	
TSH ALTA (N=450)	SI: 7,6% (34) NO: 92,4% (416)	
<i>Éxitus</i> (N=69)	SI: 4,3%(3) NO:95,6% (66)	Chi ² =1,201 ; 1 gl ; P=,273 ^{NS}
<i>Altas</i> (N=381)	SI:8,1% (31) NO:91,9% (350)	
T4 BAJA (N=450)	SI: 3,6% (16) NO: 96,4% (434)	
<i>Éxitus</i> (N=69)	SI: 5,8%(4) NO:94,2% (65)	Chi ² =1,194 ; 1 gl ; P=,275 ^{NS}
<i>Altas</i> (N=381)	SI:3,1% (12) NO:96,9% (369)	
T4 NORMAL (N=450)	SI: 91,1% (410) NO: 8,9% (40)	
<i>Éxitus</i> (N=69)	SI: 91,3%(63) NO:8,7% (6)	Chi ² =0,004 ; 1 gl ; P=,951 ^{NS}
<i>Altas</i> (N=381)	SI:91,1% (347) NO:8,9% (34)	
T4 ALTA (N=450)	SI: 5,3% (24) NO: 94,7% (426)	
<i>Éxitus</i> (N=69)	SI: 2,9%(2) NO:97,1% (67)	Chi ² =0,957 ; 1 gl ; P=,328 ^{NS}
<i>Altas</i> (N=381)	SI:5,8% (22) NO:94,2% (359)	
T3 BAJA (N=444)	SI: 67,5%(300) NO:32,5% (144)	
<i>Éxitus</i> (N=67)	SI: 88,0%(59) NO:12,0% (8)	Chi ² =15,121 ; 1 gl ; P=,000 **
<i>Altas</i> (N=377)	SI:63,9% (241) NO:36,1% (136)	
T3 NORMAL (N=444)	SI: 32,4% (143) NO: 67,6% (301)	
<i>Éxitus</i> (N=67)	SI: 12,0%(8) NO:88,0% (59)	Chi ² =14,844 ; 1 gl ; P=,000 **
<i>Altas</i> (N=377)	SI:36,0% (135) NO:64,0% (242)	
T3 ALTA (N=444)	SI: 0,2% (1) NO: 99,8% (443)	
<i>Éxitus</i> (N=67)	SI: 0%(0) NO:100% (67)	Chi ² =0,178 ; 1 gl ; P=,673 ^{NS}
<i>Altas</i> (N=377)	SI:0,3% (1) NO:99,7% (376)	

NS = no significativo (p>,050)

* Significativo al 5%

** Altamente Significativo al 1%

La mortalidad intrahospitalaria se relacionaba con los valores de T3, con $p < ,01$ ($T=5,021$; 442 gl; $P=,000$ {IC95%; $0,33-0,76$ }; $U=8078$; $P=,000$), con media de T3 para los que fallecían de $3,12 \pm 0,80$ pmol/l (IC95%; $2,92 - 3,31$) y para los que se iban de alta hospitalaria de $3,66 \pm 0,93$ pmol/l (IC95%; $3,57-3,76$) (Figura 3).

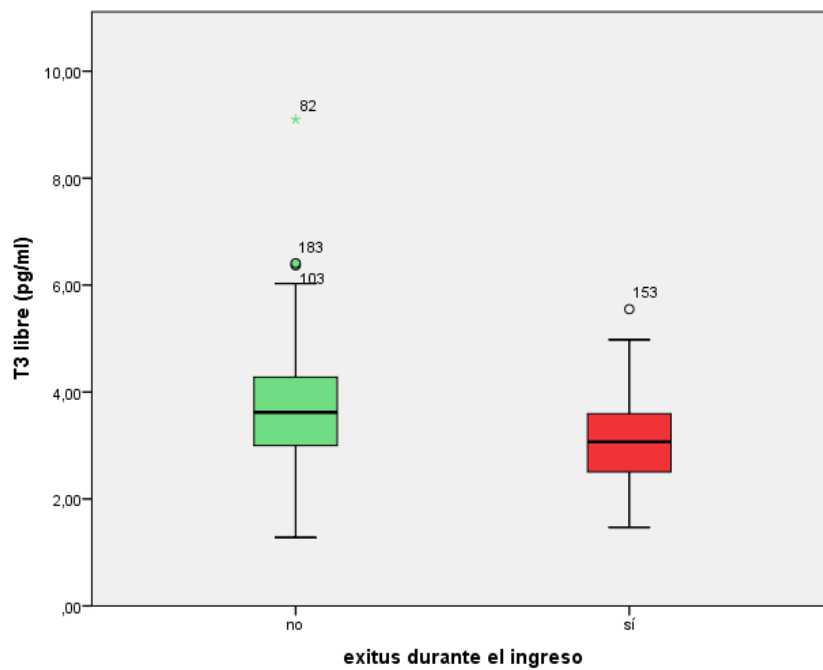


Figura 3: Relación de los valores de T3 libre en función del fallecimiento o no durante el ingreso. Se observa como la mediana de las concentraciones de T3 libre era inferior en los que fallecían durante el ingreso hospitalario, con $p < ,01$.

1.6.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LA MORTALIDAD

En el análisis de regresión logística de las diferentes variables en relación a la mortalidad durante la hospitalización, incluyendo datos clínicos (la edad, el sexo, el estado funcional y mental al ingreso, la disfunción tiroidea previamente conocida, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y cardiopatía) y analíticos (niveles de colesterol, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, TSH, T4 y T3 libres), se observó que no existía significación de la mortalidad con ninguno de los datos clínicos anteriormente expuestos, con $p > 0,05$.

En los contrastes de medias, previos, se encontró significación para las; proteínas, albúmina, Barthel y T3 libre. No se detectó significación estadística en el resto de parámetros. Ahora bien, al considerar el valor de P en 1 cola sí que fueron significativas: edad, ácido úrico y TSH.

Aparecían como predictores significativos en el modelo de regresión logística múltiple: albúmina ($p < 0,05$) y T3 libre ($p < 0,01$). Los valores negativos de sus coeficientes B y la $OR < 1$ indicaban que se trataba de factores de protección, siendo buenos predictores de las condiciones para evitar el fallecimiento durante el ingreso. El modelo fue significativo con buen ajuste entre el estado real y el predicho con una tasa de acierto total en el pronóstico del 85%, acertando en el pronóstico del alta hospitalaria en 374 casos de 375. En la tabla 40 se muestra el resumen del modelo.

Tabla 40: Modelo de regresión logística múltiple para MORTALIDAD

<i>Variables Introducidas</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>E.T.(B)</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95% de OR</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p-sig</i>
T3 libre	-0,561	0,180	0,570	0,401 – 0,811	9,75	1	,002**
Albúmina	-0,643	0,273	0,525	0,308 – 0,897	5,66	1	,018 *
<i>Variables Excluidas</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p-sig</i>	<i>Resumen del modelo</i>			
TSH	3,55	1	,060 ^{NS}	Test Ómnibus signif. modelo	Chi ² =28,40; 2 gl; p=,000**		
Ácido úrico	2,76	1	,097 ^{NS}	Test Hosmer-Lemeshow	Chi ² = 6,58; 8 gl; p=,583 ^{NS}		
Barthel	0,88	1	,348 ^{NS}	Ajuste R ² Nagelkerke	0,103		
Edad	0,37	1	,543 ^{NS}	Porcentaje total clasificación correcta	85%		
Proteínas	0,05	1	,822 ^{NS}				
Colesterol	0,02	1	,888 ^{NS}				

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo a 1%

En el diagrama de dispersión que sigue, se puede ver como los niveles de T3 libre y de albúmina, estaban relacionados lineal y significativamente en el análisis de regresión simple ($r=,351$, $P=,000$); de manera que a menores concentraciones de albúmina, menores niveles de T3 libre (Figura 4).

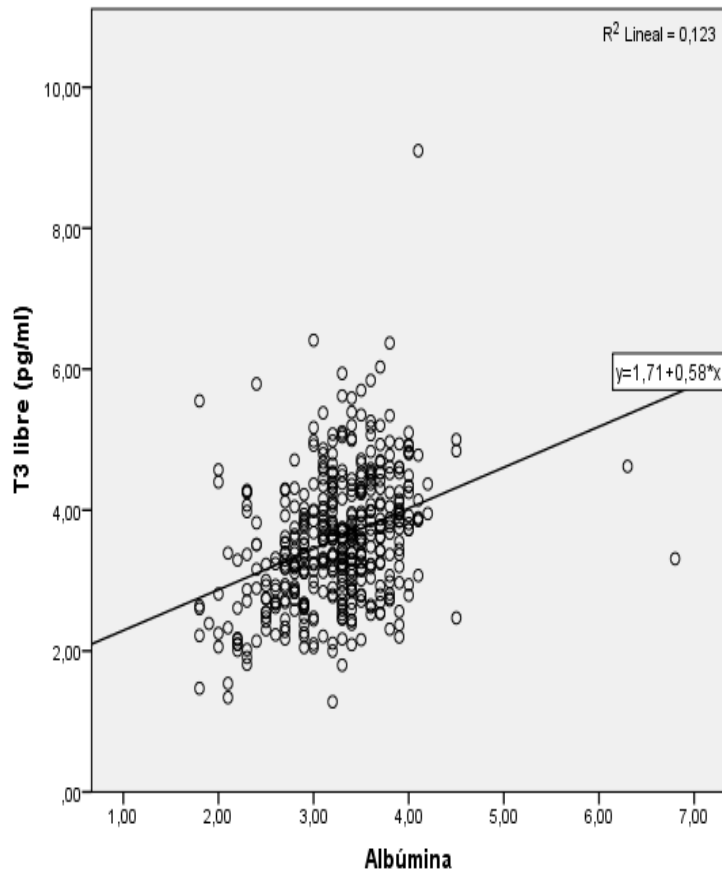


Figura 4: Correlación entre las concentraciones de albúmina y los valores de T3 al ingreso hospitalario. Se observa como si las concentraciones de albúmina disminuían también lo hacían las concentraciones de T3 libre, de forma estadísticamente significativa, $p<,001$.

2. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO PROSPECTIVO

2.1. COMPORTAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN

TIROIDEA AL MES TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

A los pacientes de la muestra que presentaban disfunción tiroidea subclínica o bien SEE durante el ingreso se les siguió al mes del alta hospitalaria. Del total de 318 pacientes (70,1%), fallecieron 61 pacientes (18,9%) durante el ingreso hospitalario y de los 257 pacientes que deberían haber sido estudiados, sólo pudimos realizar el seguimiento sobre 152 pacientes.

2.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

SEGUIDOS AL MES

De los 152 pacientes seguidos en consultas externas de Geriátrica al mes del alta hospitalaria, 56,6% (86) eran mujeres y 43,4% (66) fueron varones. La edad media de la muestra fue de $85,92 \pm 6,14$ años (IC 95%: 84,92 – 86,87) dentro de un rango de 65 - 99 años, con mediana de 87. Las mujeres con una edad media de $86,63 \pm 5,93$ años (IC 95%: 85,35 – 87,89) y los varones de $84,93 \pm 6,18$ años (IC95%: 83,42 – 86,46), sin existir diferencias significativas entre ambas, con $p>,05$ (T=1,698; 150 gl; $p=,092$).

Respecto a las variables clínicas se observaron diferencias estadísticamente significativas en la TAS y TAD, siendo superiores en las mujeres que en los varones con $p<,05$ (Tabla 41).

No existían diferencias significativas en función del género en cuanto a la valoración funcional, mental y el lugar de residencia, con $p>,05$ (Tabla 41).

Tabla 41: Características clínicas (N=152). Comparación por GÉNERO

Variables	Media ± D.T. Rango	(IC 95%)	Test de contraste
EDAD (N=152)	85,92 ± 6,14 65 - 99	(84,92; 86,87)	(Student / Mann-Whitney)
<i>Varones (N=66)</i>	84,93 ± 6,18 65 - 97	(83,42; 86,46)	T=1,698; 150 gl; p=,092 ^{NS} U=2424,00; P=,123 ^{NS}
<i>Mujeres (N=86)</i>	86,63 ± 5,93 69 - 99	(85,35; 87,89)	
IMC (N=15)	26,22 ± 4,78 17,14 – 35,56	(23,64 ; 28,59)	
<i>Varones (N=4)</i>	27,22 ± 4,44 22,84 – 35,56	(23,10 ; 31,33)	T=0,694 ; 16 gl ; P=,497 ^{NS} U=33,00; P=0,618 ^{NS}
<i>Mujeres (N=11)</i>	25,59 ± 5,08 17,14 – 31,79	(25,17 ; 29,00)	
TAS (N=149)	129,93 ± 25,35 80 – 200	(125,75 ; 134,10)	
<i>Varones (N=65)</i>	125,13 ± 26,33 80 – 190	(118,49 ; 131,76)	T=2,333 ; 147 gl ; P=,021 * U=2084,500; P=,013 *
<i>Mujeres (N=84)</i>	133,67 ± 24,06 90 – 200	(128,35 ; 138,99)	
TAD (N=149)	70,86 ± 13,20 40 – 120	(68,68 ; 73,03)	
<i>Varones (N=65)</i>	68,92 ± 13,02 40 – 120	(65,64 ; 72,20)	T=2,113 ; 147 gl ; P=,036 * U=2212,500; P=,044 *
<i>Mujeres (N=84)</i>	72,37 ± 13,22 40 – 100	(69,45 ; 75,29)	
BARTHEL ALTA (N=147)	52,95 ± 38,09 0 – 100	(46,68 ; 59,22)	
<i>Varones (N=64)</i>	51,58 ± 38,78 0 – 100	(41,82 ; 61,35)	T=0,218; 145 gl ; P=,828 ^{NS} U=2588,0; P=,789 ^{NS}
<i>Mujeres (N=83)</i>	54,01 ± 37,75 0 – 100	(45,66 ; 62,36)	
ECR MENTAL (N=146)	1,29 ± 1,65(1,02 ; 1,56) 0 – 5		
<i>Varones (N=63)</i>	1,56 ± 1,80(1,10 ; 2,01) 0 – 5		T=1,718; 144 gl ; P=,088 ^{NS} U=2301,0; P=,181 ^{NS}
<i>Mujeres (N=83)</i>	1,08 ± 1,51(0,76 ; 1,41) 0 – 5		

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Si se analizaban el resto de antecedentes personales, sólo se observaban diferencias significativas con respecto a los pacientes hipertensos, siendo mayoritarias las mujeres 68,6% con respecto al 47% de los varones, con $p < ,01$ (Tabla 42).

Tabla 42: Características clínicas (N=152). Comparación por GÉNERO

Variables	DESCRIPTIVOS	Test de contraste
DIABETES	Sí: 28,9% (44) No: 71,1% (108)	
<i>Varones (N=66)</i>	Sí: 27,3% (18) No: 72,3% (48)	Chi ² =0,159 ; 1 gl ; P=,690 ^{NS}
<i>Mujeres (N=86)</i>	Sí: 30,2% (26) No: 69,8% (60)	
HTA	Sí: 59,2% (90) No: 40,8% (62)	
<i>Varones (N=66)</i>	Sí: 47,0% (31) No: 53% (35)	Chi ² =7,237 ; 1 gl ; P=,007**
<i>Mujeres (N=86)</i>	Sí: 68,6% (59) No: 31,4% (27)	
DISLIPEMIAS	Sí:17,1%(26) No:82,9% (126)	
<i>Varones (N=66)</i>	Sí:16,7%(11) No:83,3% (55)	Chi ² =0,016 ; 1 gl ; P=,900 ^{NS}
<i>Mujeres (N=86)</i>	Sí: 17,4%(15) No:82,6% (71)	
DOMICILIO/ RESIDENCIA	58,5% (89) / 41,5% (63)	
<i>Varones (N=66)</i>	Domicilio: 56,0% (37) /Residencia : 44,0%(29)	Chi ² =0,299 ; 1 gl ; P=,585 ^{NS}
<i>Mujeres (N=86)</i>	Domicilio: 60,5%(52) /Residencia : 39,5%(34)	

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

2.1.2. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES SEGUIDOS AL MES

Con relación a los datos analíticos de la muestra analizada al mes ($36,47 \pm 0,56$ días; IC95%: 36,46 - 36,48) se podía ver como los valores de colesterol eran más elevados en las mujeres que en los varones ($181,51 \pm 50,63$ mg/dl vs $155,59 \pm 40,36$ mg/dl, respectivamente), con $p < ,01$. Estos valores dependían de la LDL-colesterol, con cifras superiores en las mujeres ($107,62 \pm 33,62$ mg/dl) que en los varones ($90,57 \pm 33,15$ mg/dl), con $p < ,01$.

Los valores de T4 libre eran mayores en las mujeres con respecto a los varones ($16,98 \pm 3,14$ pmol/l vs $15,90 \pm 2,98$ pmol/l), al igual que ocurría con las cifras de T3 libre ($3,94 \pm 1,05$ pmol/l vs $3,58 \pm 0,97$ pmol/l), con significación estadística de $p < ,05$. No existían diferencias estadísticamente significativas de los valores de TSH con respecto al género, $p > ,05$.

Para el resto de parámetros analíticos no existía relación estadísticamente significativa con respecto al género, $p > ,05$ (Tabla 43).

Tabla 43: Características analíticas (N=152). Comparación por GÉNERO

Variables	Media ± D.T. Rango	(IC 95%)	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
GLUCOSA (mg/dl)(N=147)	109,92 ± 47,67 61 – 401	(98,87 ; 120,96)	
Varones (N=65)	114,66 ± 63,19 65 – 401	(89,67 ; 139,66)	T= 0,462 145 gl P=,645 ^{NS} U=2630,0 P=,891 ^{NS}
Mujeres (N=82)	107,19 ± 36,45 61 – 286	(96,49 ; 117,89)	
CREATININA (mg/dl) (N=148)	1,23 ± 0,55 0,40 – 4,20	(1,10 ; 1,35)	
Varones (N=65)	1,27 ± 0,43 0,60 – 2,50	(1,10 ; 1,43)	T= 1,492 146 gl P=,138 ^{NS} U=2136,0 P=,029*
Mujeres (N=83)	1,20 ± 0,61 0,40 – 4,20	(1,02 ; 1,38)	
COLESTEROL TOTAL (mg/dl) (N=108)	172,05 ± 48,51 81 – 361	(160,81 ; 183,29)	
Varones (N=42)	155,59 ± 40,36 81 – 242	(139,63 ; 171,56)	T= 3,280 106 gl P=,001** U= 909,0 P=,003 **
Mujeres (N=66)	181,51 ± 50,63 82 – 361	(166,64 ; 196,37)	
HDL-Colesterol (mg/dl) (N=77)	48,72 ± 15,33 11 – 101	(45,16 ; 52,27)	
Varones (N=27)	45,70 ± 14,66 20 – 83	(39,90 ; 51,50)	T= 1,396 75 gl P=,167 ^{NS} U= 531,0 P=,124 ^{NS}
Mujeres (N=50)	50,45 ± 15,59 11 – 101	(45,87 ; 55,02)	
LDL-Colesterol (mg/dl) (N=77)	101,40 ± 36,12 29,80 – 196,60	(93,03 ; 109,77)	
Varones (N=27)	90,57 ± 33,15 29,80 – 155,40	(77,46 ; 103,68)	T= 2,335 75 gl P=,023* U= 486,0 P=,044*
Mujeres (N=50)	107,62 ± 33,62 45 – 196,60	(96,87 ; 118,38)	
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)(N=108)	109,49 ± 63,13 26 – 492	(94,86 ; 124,11)	
Varones (N=42)	95,59 ± 40,41 26 – 178	(79,61 ; 11,58)	T= 1,648 106 gl P=,102 ^{NS} U=1160,5 P=,155 ^{NS}
Mujeres (N=66)	117,46 ± 72,27 43 – 492	(96,24 ; 138,69)	
PROTEÍNAS (g/dl) (N=147)	6,52 ± 0,82 4,4 – 8,30	(6,38 ; 6,65)	
Varones (N=65)	6,41 ± 0,81 4,9 – 8,20	(6,21 ; 6,61)	T= 1,258 145 gl P=,210 ^{NS} U=2382,0 P=,269 ^{NS}
Mujeres (N=82)	6,60 ± 0,84 4,4 – 8,30	(6,41 ; 6,79)	

Tabla 43 (continuación): Características analíticas (N=152). Comparación por GÉNERO

Variables	Media \pm D.T. Rango	(IC 95%)	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
ALBÚMINA (g/dl) (N=143)	3,48 \pm 0,62 2,10 – 5,80	(3,38 ; 3,58)	
<i>Varones (N=64)</i>	3,39 \pm 0,57 2,10 – 4,200	(3,25 ; 3,53)	T= 1,632 141 gl P=,105 ^{NS} U=2150,50 P=,125 ^{NS}
<i>Mujeres (N=79)</i>	3,56 \pm 0,65 2,20 – 5,80	(3,41 ; 3,70)	
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl) (N=146)	6,73 \pm 2,63 1,30 – 17,30	(6,30 ; 7,17)	
<i>Varones (N=64)</i>	6,54 \pm 2,40 1,30 – 13,00	(5,94 ; 7,14)	T= 0,606 144 gl P=,545 ^{NS} U=2598,0 P=,920 ^{NS}
<i>Mujeres (N=82)</i>	6,89 \pm 2,80 1,30 – 17,30	(6,26 ; 7,52)	
TSH (μ U/ml) (N=152)	2,57 \pm 2,19 0,02 – 12,45	(2,07 ; 3,08)	
<i>Varones (N=66)</i>	2,61 \pm 2,23 0,36 – 12,45	(1,73 ; 3,50)	T= 0,352 150 gl P=,725 ^{NS} U= 2711,0 P=,637 ^{NS}
<i>Mujeres (N=86)</i>	2,55 \pm 2,20 0,02 – 10,95	(1,91 ; 3,20)	
T4 LIBRE (pmol/l) (N=152)	16,54 \pm 3,24 8,88 – 23,35	(15,79 ; 17,29)	
<i>Varones (N=66)</i>	15,90 \pm 2,98 8,51 – 22,70	(15,16 ; 17,67)	T= 2,215 150 gl P=,028* U= 2299,0 P=,045*
<i>Mujeres (N=86)</i>	16,98 \pm 3,14 11,28 – 23,96	(16,29 ; 17,67)	
T3 LIBRE (pmol/l) (N=147)	3,78 \pm 1,03 1,47 – 6,88	(3,62 ; 3,95)	
<i>Varones (N=65)</i>	3,58 \pm 0,97 1,49 – 6,03	(3,34 ; 3,82)	T= 2,176 145 gl P=,031* U= 2214,0 P=,079 ^{NS}
<i>Mujeres (N=82)</i>	3,94 \pm 1,05 1,47 – 6,88	(3,71 ; 4,17)	

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5%

** Altamente Significativo al 1%

2.1.3. COMPARATIVA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS AL INGRESO Y AL MES DEL ALTA HOSPITALARIA

Cuando se comparaban los valores de TSH, T4 y T3 libre al ingreso en la UGA y al mes del alta hospitalaria se observaba como los valores medios aumentaban al mes con significación estadística con $p<,05$ para la TSH (Figura 5), la media de T4 permanecía similar al valor obtenido en la primera determinación (Figura 6) y aumentaban al mes con $p<,001$ para la T3 libre (Figura 7).

La media al mes de la TSH y de la T4 libre se encontraba dentro del intervalo de referencia considerado normal, mientras que la media de la T3 libre aunque al mes había aumentado con respecto a la del ingreso, se encontraba por debajo del intervalo de referencia normal.

Si se analizaba por género se observaba como la media aumentaba al mes tanto en varones como en mujeres para la TSH y la T3 libre con significación estadística, $p<,01$. Mientras que la media de T4 disminuía al mes en ambos géneros.

Cuando se comparaban los valores de las hormonas tiroideas en relación al género, se veía que la media de T3 tanto al ingreso (Figura 8) como al mes del alta (Figura 9) era superior en mujeres que en varones con $p<,05$ ($T=2,453$, 148 gl $P=,015$ para el ingreso y $T=2,176$, 145 gl $P=,031$ al mes del alta). En el caso de la T4 al mes también se observaban medias superiores en mujeres que en varones con $p<,05$ ($T=2,215$, 150 gl $P=,028$) (Tabla 44) (Figura 10).

Tabla 44: Determinaciones de hormonas tiroideas al ingreso y al mes del alta hospitalaria (N=152)

	AL INGRESO	AL MES DEL ALTA	ESTADÍSTICO (Student)
TSH (μU/ml) (N=152)	2,21 ± 2,56 (1,80 ; 2,62) 0,01 – 18,59	2,57 ± 2,19 (2,07 ; 3,08) 0,02 – 12,45	T= 2,077 151 gl P=,040*
<i>Varones</i> (N=66)	1,91 ± 2,51 (1,29 ; 2,53) 0,07 – 18,59	2,45 ± 2,39 (1,86 ; 3,05) 0,10 – 14,00	T= 2,157 65 gl P=,035*
<i>Mujeres</i> (N=86)	2,45 ± 2,59 (1,89 ; 3,01) 0,01 – 18,03	2,54 ± 2,07 (2,08 ; 3,00) 0,02 – 10,00	T= 0,920 85 gl P=,360 ^{NS}
T4 LIBRE (pmol/l) (N=152)	16,74 ± 3,78 (16,13 ; 17,35) 2,80 – 27,70	16,54 ± 3,24 (15,79 ; 17,29) 8,88 – 23,35	T= 0,730 151 gl P=,466 ^{NS}
<i>Varones</i> (N=66)	16,28 ± 3,72 (15,36 ; 17,20) 7,70 – 27,50	15,89 ± 2,98 (15,16 ; 16,64) 8,51 – 22,70	T= 0,720 65 gl P=,474 ^{NS}
<i>Mujeres</i> (N=86)	17,10 ± 3,72 (16,28 ; 17,92) 2,80 – 27,70	16,98 ± 3,14 (16,29 ; 17,67) 11,28 – 23,96	T= 0,306 85 gl P=,760 ^{NS}
T3 LIBRE (pmol/l) (N=147)	3,34 ± 0,70 (3,22 ; 3,45) 1,54 – 6,37	3,78 ± 1,03 (3,62 ; 3,95) 1,47 – 6,88	T= 5,262 145 gl P=,000**
<i>Varones</i> (N=64)	3,18 ± 0,70 (3,01 ; 3,35) 1,54 – 5,34	3,58 ± 0,97 (3,34 ; 3,82) 1,49 – 6,03	T= 3,137 63 gl P=,003**
<i>Mujeres</i> (N=82)	3,46 ± 0,68 (3,31 ; 3,60) 2,09 – 6,37	3,94 ± 1,05 (3,71 ; 4,17) 1,47 – 6,88	T= 4,223 81 gl P=,000**

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

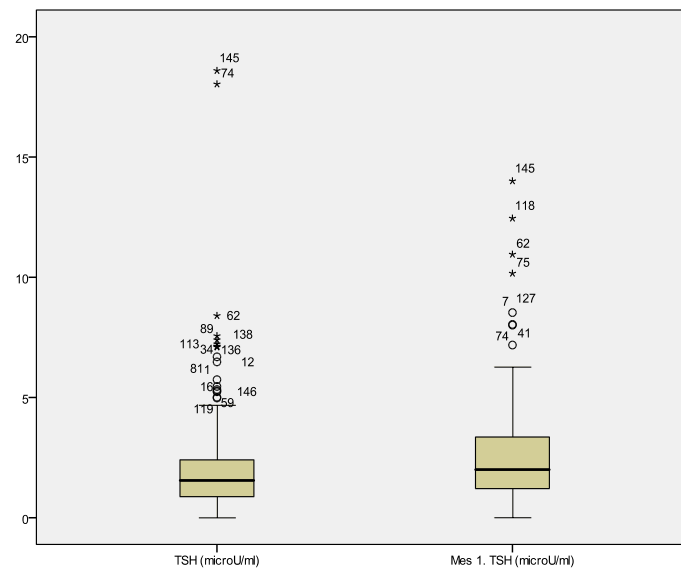


Figura 5: Relación entre los valores de TSH al ingreso y al mes del alta hospitalaria. Se observa como la mediana era superior al mes con respecto al ingreso, con $p < 0,05$. En ambos casos con valores extremos fuera de los máximos.

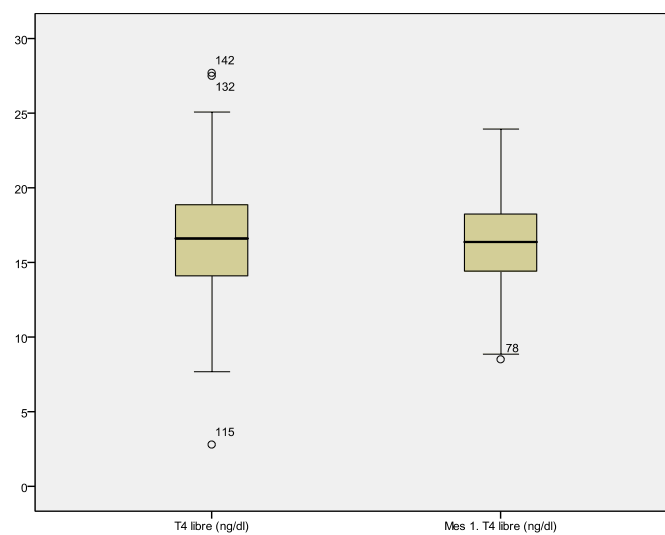


Figura 6: Relación entre los valores de T4 libre al ingreso y al mes del alta hospitalaria. Se observa como la mediana de ambas concentraciones era similar.

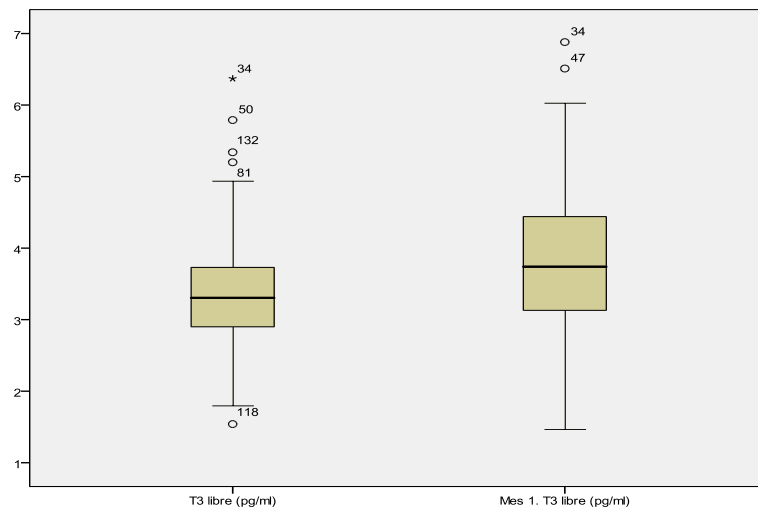


Figura 7: Relación entre los valores de T3 libre al ingreso y al mes del alta hospitalaria. Se observa como la mediana de T3 libre al mes era superior a la T3 del ingreso, con $p < ,001$. Con mayor dispersión de los valores para las concentraciones de T3 al mes.

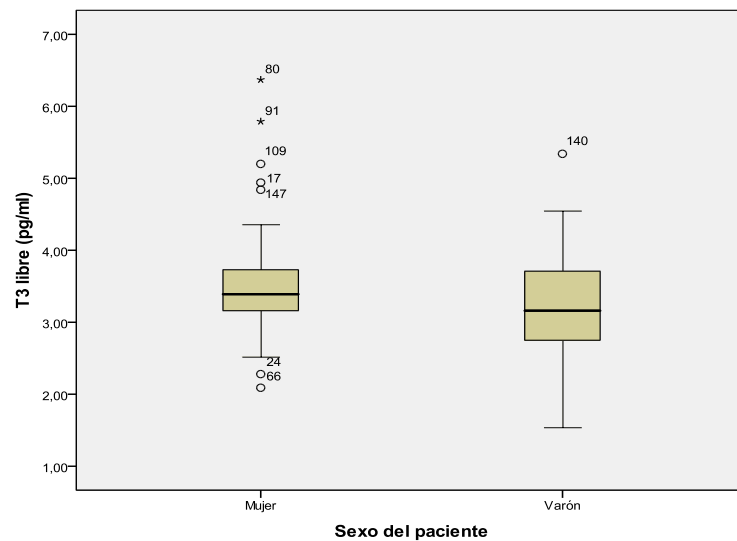


Figura 8: Comparación de los valores de T3 libre al ingreso en la UGA de la muestra seguida al mes en función del género. Se observa como la mediana de la T3 era superior en mujeres que en varones, con $p < ,05$.

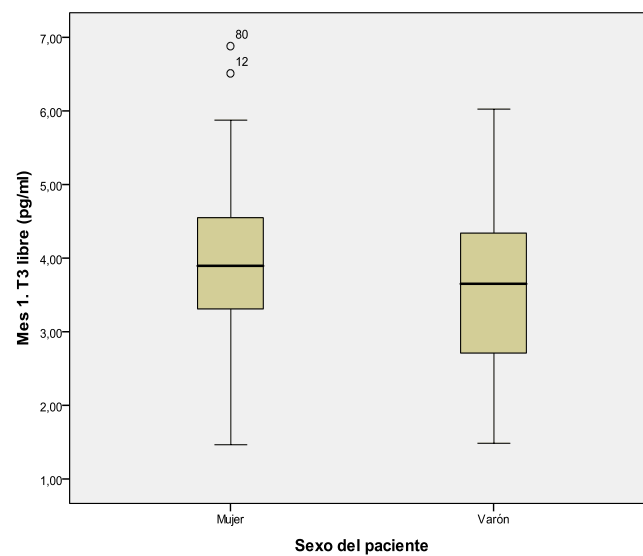


Figura 9: Comparación de los valores de T3 libre al mes del alta en función del género. La mediana de la T3 era superior en mujeres que en varones, con $p < ,05$.

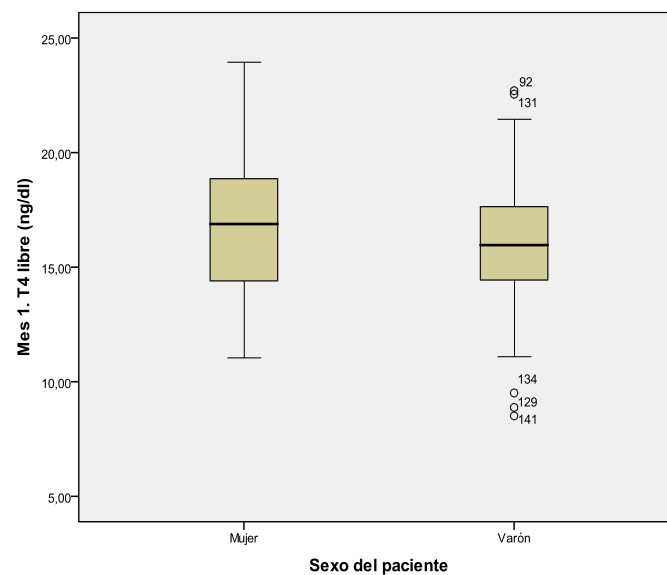


Figura 10: Comparación de los valores de T4 libre al mes del alta en función del género. La mediana de la T4 era superior en mujeres que en varones, con $p < ,05$.

2.1.4. DISTRIBUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL MES

La mayoría de los pacientes que se siguieron al mes presentaban SEE 130 pacientes (85,52%) y solamente 22 (14,47%) presentaban hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Al mes del alta hospitalaria, se encontraron 54 pacientes con normofunción tiroidea (35,52%) y 78 pacientes con SEE (51,31%), con significación estadística $p<,001$ ($\chi^2=88,282$; 1 gl; $P=,000$), siendo más frecuente la persistencia del SEE al mes que la normalización de la disfunción tiroidea, aunque con normalización superior a un tercio de la muestra en un corto espacio de tiempo (Tabla 45).

Al mes la presencia de SEE tipo 1 era la más frecuente, con respecto a los otros tipos, como se puede observar en la siguiente tabla, aunque disminuyendo su proporción con significación estadística, $p<,05$, al normalizar su disfunción. Los SEE tipos 2 y 3 también reducían sus frecuencias al mes con significación $p<,001$.

La proporción de los pacientes hipotiroideos disminuía al mes a expensas del subclínico, puesto que los pacientes con hipotiroidismo franco con tratamiento no se siguieron, con $p<,001$.

Las prevalencias de hipertiroides no se modificaron al mes del alta hospitalaria (Tabla 45).

Tabla 45: Distribución de la disfunción tiroidea al ingreso y al mes del alta hospitalaria (N=152)

	DISTRIBUCIÓN AL INGRESO EN LA UGA	DISTRIBUCIÓN AL MES DEL ALTA HOSPITALARIA	Test de contraste
EUTIROIDEOS	0 (-) (-)	35,52% (54) (27,83%- 43,22%)	--
SEE	85,52% (130) (79,87%-91,18%)	51,31% (78) (43,28%- 59,35%)	Chi²=3,914 ; 1 gl ; P=,048*
TIPO 1	73,68% (112) (66,60%-80,76%)	46,0% (70) (38,04%- 54,07%)	Chi ² =5,631 ; 1 gl ; P=,018*
TIPO 2	5,26% (8) (1,67%-8,85%)	2,63% (4) (0,06%-5,21%)	Chi ² =16,484 ; 1 gl ; P=,000**
TIPO 3	0 (-) (-)	0,66% (1) (-)	--
TIPO 4	2,63% (4) (0,06%-5,21%)	1,31% (2) (0,52%-3,15%)	Chi ² =17,747 ; 1 gl ; P=,000**
TIPO 5	1,31% (2) (0,52%-3,15%)	0,65% (1) (-)	Chi ² =0,013 ; 1 gl ; P=,908 ^{NS}
TIPO 6	2,63% (4) (0,06%-5,21%)	0 (-) (-)	
HIPOTIROIDISMO	11,18% (17) (6,12%-16,25%)	9,87% (15) (5,07%-14,66%)	Chi²=39,924 ; 1 gl ; P=,000**
Hipotiroidismo franco	0 (-) (-)	0,65% (1) (-)	--
Hipotiroidismo subclínico	11,18% (17) (6,12%-16,25%)	9,21% (14) (4,56%-13,86%)	Chi ² =32,789 ; 1 gl ; P=,000**
HIPERTIROIDISMO	3,29% (5) (0,42%-6,16%)	3,29% (5) (0,42%-6,16%)	Chi²=95,633 ; 1 gl ; P=,000**
Hipertiroidismo franco	1,31% (2) (0,52%-3,15%)	0,65% (1) (-)	Chi ² =0,013 ; 1 gl ; P=,908 ^{NS}
Hipertiroidismo subclínico	1,97% (3) (0,26%-4,21%)	2,63% (4) (0,06%-5,24%)	Chi ² =48,642 ; 1 gl ; P=,000**

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

2.1.5. EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL MES

De los 130 pacientes con SEE, normalizaron los test de función tiroidea 52 pacientes (40,0%), 71 pacientes (54,61%) persistieron con el SEE al mes del alta, 6 pacientes (4,61%) evolucionaron a hipotiroidismo subclínico y 1 paciente (0,77%) a hipertiroidismo franco. Encontrando significación estadística en todos ellos (Tabla 46).

Tabla 46: Evolución del SEE al mes del alta hospitalaria (N=130)

SEE al ingreso (N=130)		PREVALENCIA AL MES DEL ALTA HOSPITALARIA	Test de contraste
	EUTIROIDEOS	40,0% (52) (31,47%-48,53%)	Chi ² =7,848 ; 1 gl ; P=,005 *
	SEE	54,61% (71) (45,93%-63,29%)	Chi ² =3,914 ; 1 gl ; P=,048 *
	TIPO 1	48,46% (63) (39,76%-57,17%)	Chi ² =2,098 ; 1 gl ; P=,148 ^{NS}
	TIPO 2	3,08% (4) (0,07%-6,09%)	Chi ² =0,695 ; 1 gl ; P=,404 ^{NS}
	TIPO 3	0,77% (1) (-)	Chi ² =0,170 ; 1 gl ; P=,680 ^{NS}
	TIPO 4	1,54% (2) (0,61%-3,68%)	Chi ² =0,343 ; 1 gl ; P=,558 ^{NS}
	TIPO 5	0,77% (1)(-)	Chi ² =0,170 ; 1 gl ; P=,680 ^{NS}
	TIPO 6	0 (-) (-)	--
	HIPOTIROIDISMO	4,61% (6) (0,96%-8,27%)	Chi ² =27,865 ; 1 gl ; P=,000**
	Hipotiroidismo franco	0 (-) (-)	--
	Hipotiroidismo subclínico	4,61% (6) (0,96%-8,27%)	Chi ² =22,680 ; 1 gl ; P=,000**
	HIPERTIROIDISMO	0,77% (1) (0,75%-2,29%)	Chi ² =17,933 ; 1 gl ; P=,000**
	Hipertiroidismo franco	0,77% (1) (0,75%-2,29%)	Chi ² =0,170 ; 1 gl ; P=,680 ^{NS}
	Hipertiroidismo subclínico	0 (-) (-)	--

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

De los 17 pacientes que se siguieron con hipotiroidismo subclínico, 2 (11,76%) pacientes normalizaron sus valores de hormonas tiroideas, 6 (35,29%) pacientes evolucionaron al SEE tipo 1 y persistieron con hipotiroidismo 9 (52,94%) pacientes (1 con hipotiroidismo franco y 8 con hipotiroidismo subclínico). Encontrando significación estadística para la normofunción y para el hipotiroidismo (Tabla 47).

Tabla 47: Evolución del HIPOTIROIDISMO al mes del alta hospitalaria (N=17)

HIPOTIROIDISMO al ingreso (N=17)		PREVALENCIA AL MES DEL ALTA HOSPITALARIA	Test de contraste
	EUTIROIDEOS	11,76% (2) (5,31%-28,84%)	Chi ² =4,718 ; 1 gl ; P=,030 *
	SEE	35,29% (6) (9,97%-60,62%)	Chi ² =1,967 ; 1 gl ; P=,161 ^{NS}
	TIPO 1	35,29% (6) (9,97%-60,62%)	Chi ² =0,892 ; 1 gl ; P=,345 ^{NS}
	HIPOTIROIDISMO	52,94% (9) (26,49%-79,39%)	Chi ² =39,924 ; 1 gl ; P=,000**
	Hipotiroidismo franco	5,88% (1) (-)	Chi ² =7,994 ; 1 gl ; P=,005**
	Hipotiroidismo subclínico	47,06% (8) (20,61%-73,51%)	Chi ² =32,789 ; 1 gl ; P=,000**
	HIPERTIROIDISMO	0 (-) (-)	--

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

De los 5 pacientes analizados al mes con hipertiroidismo, no se normalizó ninguno, 1 (20,0%) evolucionó a SEE tipo 1 y 4 (80,0%) pacientes persistieron como hipertiroidismo subclínico, con $p < ,001$ (Tabla 48).

Tabla 48: Evolución del HIPERTIROIDISMO al mes del alta hospitalaria (N=5)

HIPERTIROIDISMO al ingreso (N=5)		PREVALENCIA AL MES DEL ALTA HOSPITALARIA	Test de contraste
	EUTIROIDEOS	0 (-) (-)	--
	SEE	20,0% (1) (-)	$\chi^2=2,029$; 1 gl ; $P=,154^{NS}$
	TIPO 1	20,0% (1) (-)	$\chi^2=1,412$; 1 gl ; $P=,255^{NS}$
	HIPOTIROIDISMO	0 (-) (-)	--
	HIPERTIROIDISMO	80,0% (4) (-)	$\chi^2=95,633$; 1 gl ; $P=,000^{**}$
	Hipertiroidismo franco	0 (-) (-)	--
	Hipertiroidismo subclínico	80,0% (4) (-)	$\chi^2=119,978$; 1 gl ; $P=,000^{**}$

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

2.1.6. ANÁLISIS BIVARIANTE A CORTO PLAZO

2.1.6.1. ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS A CORTO PLAZO

Cuando comparábamos las características clínicas de los pacientes con disfunción tiroidea que se normalizaban al mes de seguimiento (N=54) con los que persistían con las alteraciones tiroideas (N=98), se observaba que al mes era más frecuente la persistencia de disfunción que la normalización tiroidea, $p<,001$.

No existían diferencias en cuanto a la presencia de diabetes, HTA o dislipemias en ambos grupos, $p>,05$.

Se veían diferencias significativas en cuanto al estado funcional, con mayor Barthel aquellos que normalizaban su disfunción tiroidea, con $p<,01$ (Tabla 49). Normalizaban sus hormonas tiroideas aquellos que tenían un mejor estado funcional cuando se les daba de alta hospitalaria.

Tabla 49: Características CLÍNICAS, según la normalización o persistencia de la disfunción tiroidea al mes

	NORMOFUNCIÓN AL MES	PERSISTENCIA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL MES	ESTADÍSTICO
Variables	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Test de contraste
NÚMERO DE PACIENTES	35,50% (54) (27,83%; 43,22%)	64,50% (98) (56,78%; 72,17%)	Chi²=152 ; 1 gl ; P=,000**
SEXO(MUJERES/VARONES)	59,25% (32)/ 40,74% (22)	55,10% (54) / 44,90% (44)	Chi ² =0,245 ; 1 gl ; P=,621 ^{NS}
EDAD (AÑOS)	84,14 ± 5,30 (79,23 ; 89,05) 75 – 90	87,40 ± 5,00 (83,83 ; 90,97) 79 – 98	T= 0,181 150 gl P=,240 ^{NS} U=2248,50 P=,125 ^{NS}
DIABETES	24,07%(13) (12%; 36%)	31,63%(31) (22%; 71%)	Chi ² =0,967 ; 1 gl ; P=,325 ^{NS}
HIPERTENSIÓN	62,96%(34) (50%; 76%)	57,14%(56) (47%; 67%)	Chi ² =0,488 ; 1 gl ; P=,485 ^{NS}
DISLIPEMIA	9,26%(5) (1%; 17%)	21,42%(21) (13%; 30%)	Chi ² =3,636 ; 1 gl ; P=,057 ^{NS}
IMC (Kg/m²)	27,16 ± 4,20 (23,27 ; 31,04) 21,43 – 31,79	25,48 ± 5,48 (21,56 ; 29,40) 17,14 – 35,56	T= 0,653 16 gl P=,523 ^{NS} U=30 P=,441 ^{NS}
TAS mmHg	140,09 ± 32,03 (118,37 ; 177,63) 95 – 190	149,50 ± 21,40 (134,19 ; 164,81) 120 – 180	T= 0,101 147 gl P=,920 ^{NS} U=2468,50 P=,830 ^{NS}
TAD mmHg	81,14 ± 22,30 (60,52 ; 101,76) 50 – 120	76,00 ± 13,70 (66,20 ; 85,80) 50 – 100	T= 0,582 141 gl P=,561 ^{NS} U=2346,0 P=,476 ^{NS}
BARTHEL	64,71 ± 36,68 (54,50 ; 74,92) 0 – 100	44,84 ± 37,67 (37,00 ; 52,88) 0 – 100	T= 3,164 145 gl P=,000 ** U=1729,50 P=,002 **
ECRM	1,02 ± 1,51 (0,60 ; 1,44) 0 – 5	1,51 ± 1,73 (1,14 ; 1,87) 0 – 5	T= 1,466 144 gl P=,145 ^{NS} U=2160,0 P=,209 ^{NS}

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

2.1.6.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS A CORTO PLAZO

Las cifras de proteínas y albúmina eran superiores en los pacientes que normalizaban su disfunción tiroidea al mes, que en aquellos en los que persistía algún tipo de alteración en los test de función tiroidea, con $p < ,001$ (Figura 11 y 12).

Para el resto de parámetros analíticos no existían diferencias significativas entre los eutiroideos y los que continuaban con disfunción tiroidea al mes, a excepción de las hormonas tiroideas, como se verá a continuación.

Si que se observaba que los valores de TSH eran menores en los eutiroideos $2,12 \pm 1,11 \mu\text{U/ml}$ (IC95%:1,80 - 2,44) que en los que persistía la disfunción tiroidea $2,70 \pm 2,52 \mu\text{U/ml}$ (IC95%: 2,18 – 3,23), con $p < ,01$.

Para los valores de T4 libre también se veía como eran superiores en los pacientes eutiroideos $17,41 \pm 2,83 \text{ pmol/l}$ (IC95%:16,90 - 18,23) a los que se encontraban con disfunción tiroidea al mes $16,02 \pm 3,26 \text{ pmol/l}$ (IC95%:15,35 - 16,70), con $p < ,01$.

Para la T3 también era más elevada en los normotiroideos $3,68 \pm 0,59 \text{ pmol/l}$ (IC95%:4,51 - 4,84) que en los que persistía la disfunción $3,26 \pm 0,87 \text{ pmol/l}$ (IC95%: 3,07 – 3,43), con $p < ,001$ (Tabla 50).

Tabla 50: Características ANALÍTICAS, según la normalización o persistencia de la disfunción tiroidea al mes

	NORMOFUNCIÓN AL MES (N=54)	PERSISTENCIA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL MES (N=98)	
Variables	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Test de contraste (Student / Mann-Whitney)
GLUCOSA (mg/dl)	105,70 ± 31,28 (92,17 ; 119,22) 61 – 188	113,83 ± 56,65 (97,20 ; 130,46) 65 – 401	T= 0,571 145 gl P=,569 ^{NS} U=2343,0 P=,550 ^{NS}
CREATININA (mg/dl)	1,18 ± 0,35 (1,03 ; 1,33) 0,80 – 2,50	1,29 ± 0,64 (1,10 ; 1,48) 0,40 – 4,20	T= 1,169 146 gl P=,244 ^{NS} U=2308,0 P=,401 ^{NS}
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	177,52 ± 52,30 (154,90 ; 200,14) 87 – 361	169,70 ± 47,43 (155,77 ; 183,63) 81 – 264	T= 1,580 106 gl P=,117 ^{NS} U=1050,0 P=,109 ^{NS}
HDL-Colesterol (mg/dl)	51,13 ± 14,12 (45,02 ; 52,23) 33 – 83	47,15 ± 16,54 (42,24 ; 52,06) 11 – 101	T= 1,129 75 gl P=,263 ^{NS} U=545,0 P=,203 ^{NS}
LDL-Colesterol (mg/dl)	104,10 ± 34,56 (89,16 ; 119,05) 31,80 – 196,60	100,35 ± 37,14 (89,44 ; 111,26)	T= 0,747 75 gl P=,457 ^{NS} U=564,0 P=,286 ^{NS}
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	110,09 ± 89,93 (71,20 ; 148,98) 26 – 492	110,67 ± 49,23 (96,05 ; 125,29) 43 – 262	T= 0,308 106 gl P=,759 ^{NS} U=1275,0 P=,894 ^{NS}
PROTEÍNAS (g/dl)	6,71 ± 0,79 (6,37 ; 7,05) 5 – 8,30	6,28 ± 0,78 (6,05 ; 6,52) 4,60 – 7,80	T= 4,062 145 gl P=,000** U=1556,0 P=,000**
ALBÚMINA (g/dl)	3,62 ± 0,55 (3,38 ; 3,86) 2,40 – 4,20	3,33 ± 0,57 (3,16 ; 3,50) 2,10 – 4,40	T= 4,560 141 gl P=,000** U=1351,0 P=,000**
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	6,61 ± 1,98 (6,04 ; 7,18) 3,70 – 12,30	6,74 ± 2,94 (6,13 ; 7,35) 1,30 – 17,30	T= 0,399 144 gl P=,691 ^{NS} U=2390,0 P=,967 ^{NS}

Tabla 50 (continuación): Características ANALÍTICAS, según la normalización o persistencia de la disfunción tiroidea al mes

	NORMOFUNCIÓN AL MES (N=54)	PERSISTENCIA DISFUNCIÓN TIROIDEA AL MES (N=98)	
Variables	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Test de contraste (Student / Mann- Whitney)
TSH (μU/ml)	2,12 ± 1,11 (1,80 ; 2,44) 0,45 – 4,99	2,70 ± 2,52 (2,18 ; 3,23) 0,02 – 14,0	T= 2,616 150 gl P=,010** U=2410,50 P=,365 ^{NS}
T4 LIBRE (pmol/l)	17,41 ± 2,83 (16,90 ; 18,23) 11,41 – 22,55	16,02 ± 3,26 (15,35 ; 16,70) 8,51 – 23,96	T= 2,864 150 gl P=,005** U=1945,0 P=,007**
T3 LIBRE (pmol/l)	3,68 ± 0,59 (4,51 ; 4,84) 3,95 – 6,51	3,26 ± 0,87 (3,07 ; 3,43) 1,47 – 6,88	T= 11,432 145 gl P=,000** U=305,50 P=,000**
ANTI-TPO	2,61± 19,19 (-2,60 ; 7,8) 0 – 141	20,86 ± 88,33 (2,97 ; 38,76) 0 – 676	T= 1,945 148 gl P=,054 ^{NS} U=2423,0 P=,108 ^{NS}
ANTI-TG	3,11 ± 22,86 (-3,12 ; 9,35) 0 – 168	50,82 ± 327,14 (-15,46 ; 117,10) 0 – 3000	T= 1,423 148 gl P=,287 ^{NS} U=2530,0 P=,435 ^{NS}

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

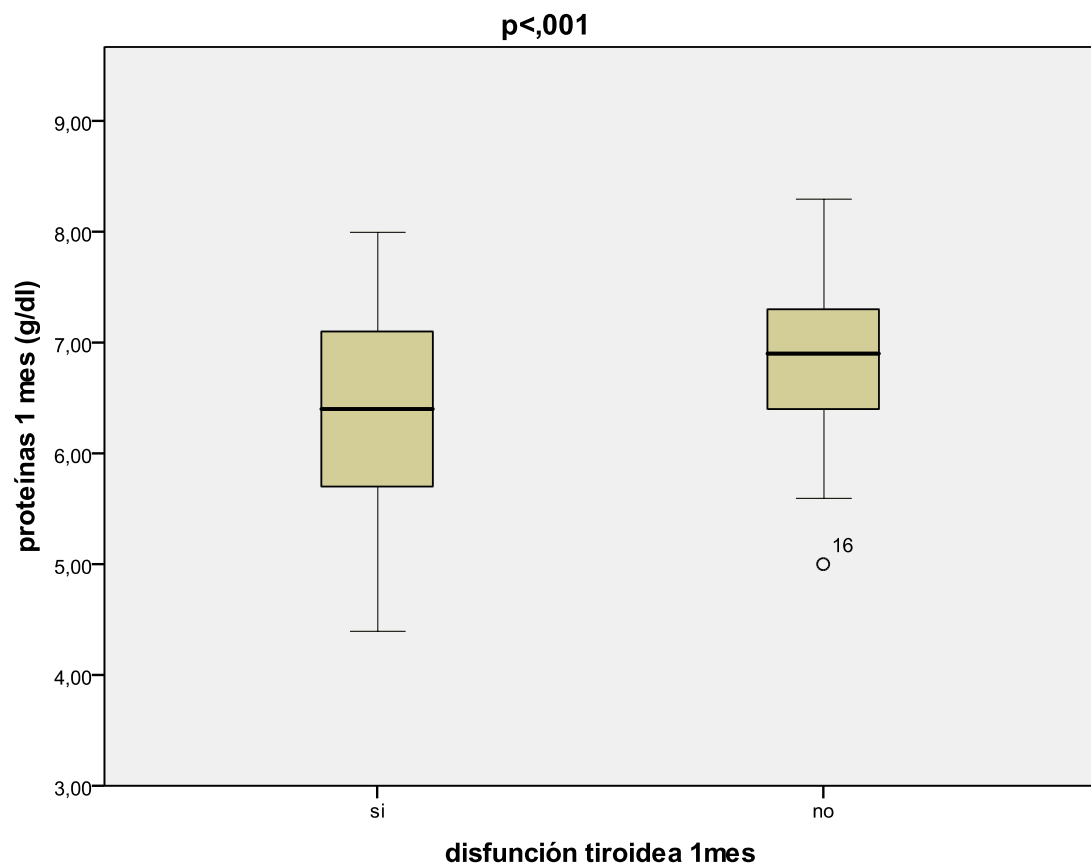


Figura 11: Comparación entre los valores de proteínas de los pacientes con normofunción y con disfunción tiroidea al mes. Se observa como la mediana de las concentraciones de proteínas era superior en los pacientes eutiroideos que en los pacientes con persistencia de la disfunción tiroidea al mes, con $p < ,001$.

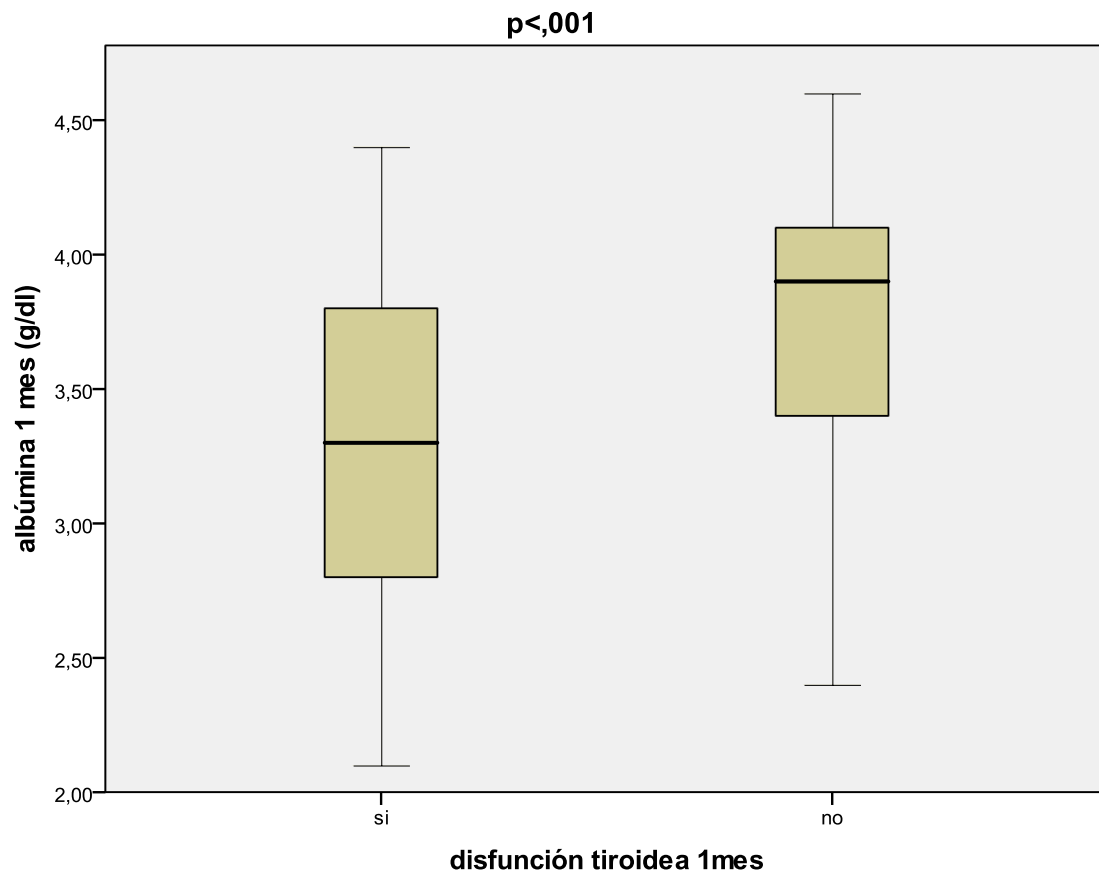


Figura 12: Comparación entre los valores de albúmina de los pacientes con normofunción y con disfunción tiroidea al mes. Se observa como la mediana de las concentraciones de albúmina era superior en los pacientes eutiroides que en los pacientes con persistencia de la disfunción tiroidea al mes, con $p < ,001$.

2.1.7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE AL MES

Los análisis bivariados mostraron que la normalización de la disfunción tiroidea al mes del alta hospitalaria se relacionaba de forma significativa: con los niveles de TSH al ingreso del paciente ($T=3,067$; 150 gl; $P=,003$), las concentraciones al mes de albúmina ($T=4,55$; 141 gl; $P=,000$) y de proteínas ($T=3,83$; 145 gl; $P=,000$) y el índice de Barthel al alta ($T=3,14$; 145 gl; $P=,002$). Estos predictores se introdujeron en un modelo de regresión logística múltiple, cuyo resultado descartó al Índice de Barthel y a las proteínas al ingreso ($p>,05$), confirmando como predictores significativos a los niveles de TSH al ingreso y de albúmina al mes ($p<,01$). Se reajustaron los coeficientes sólo con ambas variables y los resultados del modelo final se presentan en la tabla 51. El valor de B negativo y $OR<1$ indican relación inversa, es decir se normalizaban los pacientes con la TSH menor al ingreso, mientras que con respecto a la albúmina normalizaban la disfunción tiroidea aquellos que tenían concentraciones de mayor valor.

Tabla 51: Modelo de regresión logística múltiple para la NORMALIZACIÓN AL MES

<i>Variables Introducidas</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>E.T.(B)</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95% de OR</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p-sig</i>
Albúmina al mes	1,591	0,376	4,91	2,35 – 10,26	17,88	1	,000**
TSH (ingreso)	-0,360	0,135	0,70	0,54 – 0,91	7,15	1	,007**
<i>Variables Excluidas</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p-sig</i>	<i>Resumen del modelo</i>			
Barthel	0,00	1	,959 ^{NS}	Test Ómnibus signif. modelo	Chi ² = 33,86; 2 gl; p=,000 **		
Proteínas	0,02	1	,423 ^{NS}	Test Hosmer-Lemeshow	Chi ² = 6,99; 8 gl; p=,537 ^{NS}		
				Ajuste R ² Nagelkerke		0,37	
				Porcentaje total clasificación correcta		73,4%	

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo a 1%

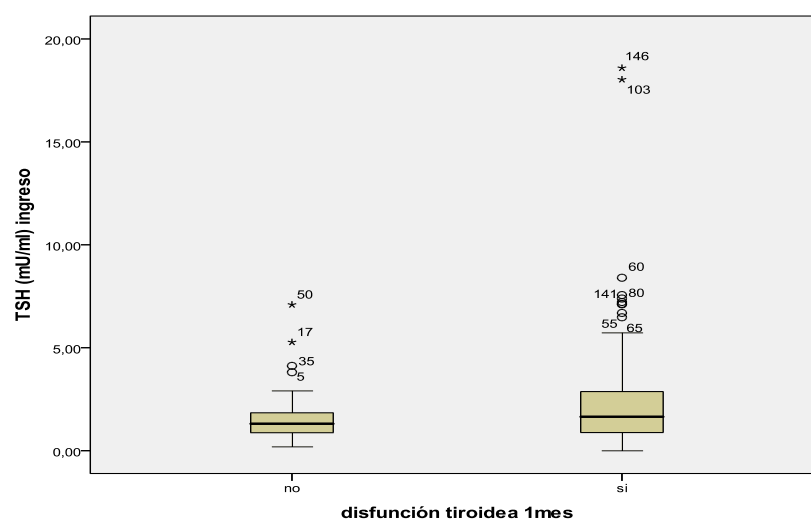


Figura 13: Comparación de las concentraciones de TSH al ingreso con respecto a la normalización o persistencia de disfunción al mes del alta.

Se observa como la mediana de las concentraciones de TSH determinadas al ingreso en los pacientes que persistían con disfunción tiroidea era superior a los que se normalizan al mes de seguimiento.

2.2. COMPORTAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA A LOS 3, 6 Y 12 MESES TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

De los 152 pacientes seguidos al mes del alta, 54 pacientes normalizaron su disfunción tiroidea, de los 98 restantes, sólo fue posible recoger la analítica completa de las hormonas tiroideas, en algún momento de los 3, 6 y 12 meses tras el alta hospitalaria en 48 pacientes.

Se analizaron 30 (62,5%) mujeres y 18 (37,5%) varones. Con edad media para la mujeres de $87,40 \pm 6,30$ años (IC95%: 85,04 - 89,75) y para los varones de $83,55 \pm 7,78$ años (IC95%: 79,68 - 87,43), sin diferencia estadísticamente significativa, con $p > ,05$ ($T=1,875$; 46gl; $P=,068$).

El 60,4% (29) (IC95%: 46% - 75%) de la muestra eran hipertensos, en mayor proporción las mujeres de forma significativa, $p < ,01$ ($\chi^2=5,581$; 1gl; $P=,018$).

El 25% (12) (IC95%: 12% - 38%) eran diabéticos y el 25% (12) (IC95%: 12% - 38%) eran dislipémicos.

Tenían un índice de Barthel medio de $56,20 \pm 37,84$ (IC95%: 44,27 - 68,16). Una media en la ECR mental de $1,27 \pm 1,47$ (IC95%: 0,81 - 1,73), con menor deterioro cognitivo las mujeres con respecto a los varones, $p < ,05$ ($0,79 \pm 1,05$ vs $1,88 \pm 1,78$) ($T=2,223$; 43gl; $P=,03$).

2.2.1. COMPARACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS AL INGRESO Y LOS 3, 6 Y 12 MESES DEL ALTA HOSPITALARIA

Cuando se analizaba la evolución de la TSH durante los 3, 6 y 12 meses siguientes al alta hospitalaria, aunque se observaba que la media de las concentraciones aumentaban con el paso de los meses, no se obtenía significación estadística, $p > ,05$. A los 6 meses se veía como la media de TSH estaba por encima del intervalo considerado normal (Tabla 52).

Tabla 52: Comparación de la TSH al ingreso con la TSH a los 3, 6 y 12 meses del alta hospitalaria (N=48)

	TSH INGRESO	TSH 3 MESES	ESTADÍSTICO (Student)
TSH (μ U/ml) (N=34)	2,91 \pm 3,27	3,39 \pm 2,77	T= 1,085 33 gl P=,286 ^{NS}
	TSH INGRESO	TSH 6 MESES	
TSH (μ U/ml) (N=15)	3,39 \pm 4,34	6,11 \pm 7,99	T= 1,244 14 gl P=,234 ^{NS}
	TSH INGRESO	TSH 12 MESES	
TSH (μ U/ml) (N=26)	3,00 \pm 3,65	4,72 \pm 7,63	T= 2,010 25 gl P=,055 ^{NS}

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

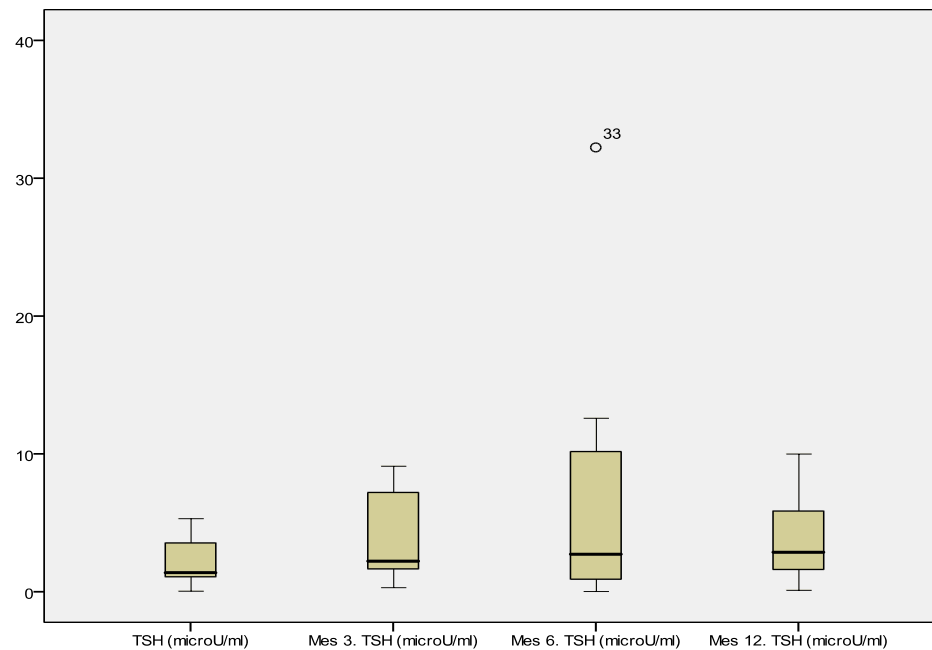


Figura 14: Comparación de las concentraciones de TSH al ingreso, 3, 6 y 12 meses tras el alta. Se observa como la mediana de las concentraciones de TSH aunque aumentaba con el paso de los meses, no era estadísticamente significativa, $p > 0.05$.

Al analizar la T4 libre con el paso de los meses tras el alta hospitalaria, se observaba que los valores medios de las concentraciones eran similares, excepto a los 3 meses donde disminuían de forma estadísticamente significativa, $p < ,05$ (Tabla 53) (Figura 15).

Tabla 53: Comparación de la T4 libre al ingreso con la T4 libre a los 3, 6 y 12 meses del alta hospitalaria (N=48)

	T4 LIBRE INGRESO	T4 LIBRE 3 MESES	ESTADÍSTICO (Student)
T4 LIBRE (pmol/l) (N=32)	17,20 ± 3,27	16,02 ± 2,93	T= 2,573 31 gl P=,015*
	T4 LIBRE INGRESO	T4 LIBRE 6 MESES	
T4 LIBRE (pmol/l) (N=15)	16,08 ± 3,60	16,89 ± 6,05	T= 0,518 14 gl P=,612 ^{NS}
	T4 LIBRE INGRESO	T4 LIBRE 12 MESES	
T4 LIBRE (pmol/l) (N=24)	16,56 ± 3,40	15,65 ± 3,00	T= 1,217 23 gl P=,236 ^{NS}

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

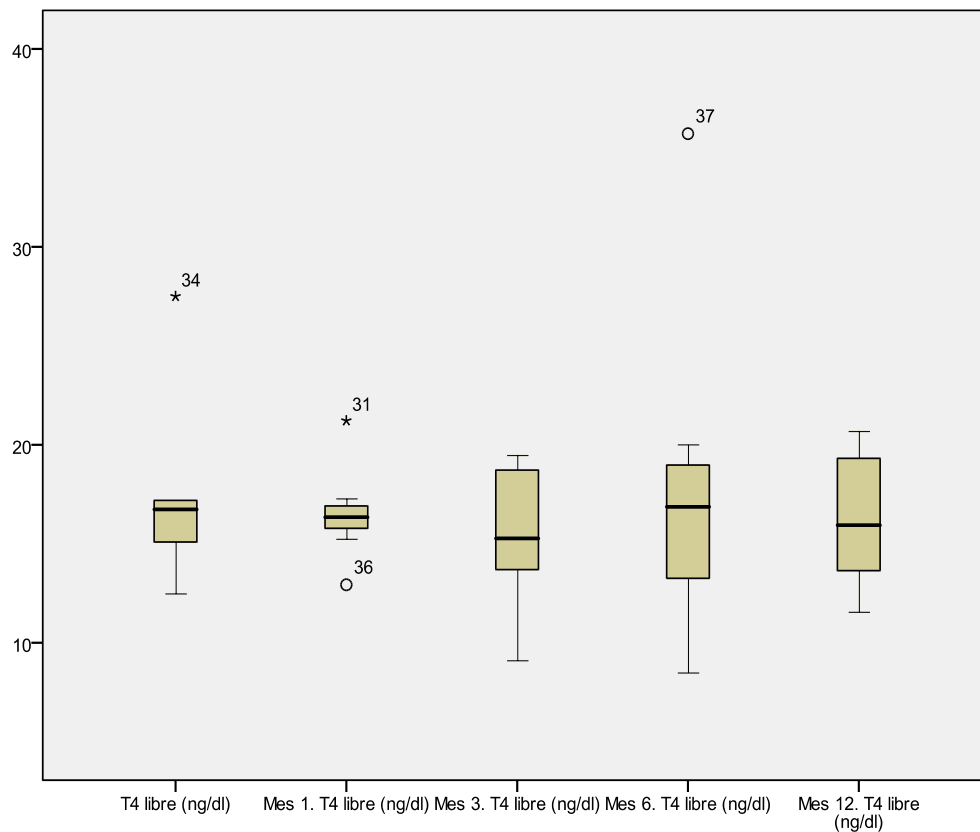


Figura 15: Comparación de las concentraciones de T4 libre al ingreso, 3, 6 y 12 meses tras el alta. Se observa como la mediana de las concentraciones de T4 libre sólo disminuían de forma estadísticamente significativa a los 3 meses, con $p < 0,05$. Para el resto de los meses prácticamente no existían diferencias. Con valores extremos al ingreso, primer mes y los 6 meses de seguimiento.

Al analizar la evolución de la T3 se podía ver como a los 3 y 6 meses aumentaban las concentraciones medias con respecto al ingreso, sólo de forma significativa a los 3 meses, $p < ,01$. Observándose como a los 12 meses las concentraciones medias de T3 disminuían con respecto al ingreso, sin ser el descenso significativo estadísticamente (Tabla 54) (Figura 16).

Tabla 54: Comparación de la T3 libre al ingreso con la T3 libre a los 3, 6 y 12 meses del alta hospitalaria (N=48)

	T3 LIBRE INGRESO	T3 LIBRE 3 MESES	ESTADÍSTICO (Student)
T3 LIBRE (pmol/l) (N=28)	3,43 ± 0,60	3,97 ± 0,68	T= 3,084 27 gl P=,005 **
	T3 LIBRE INGRESO	T3 LIBRE 6 MESES	
T3 LIBRE (pmol/l) (N=11)	3,43 ± 0,76	3,89 ± 0,83	T= 1,973 11 gl P=,077 ^{NS}
	T3 LIBRE INGRESO	T3 LIBRE 12 MESES	
T3 LIBRE (pmol/l) (N=19)	3,56 ± 0,72	3,46 ± 0,93	T= 0,429 19 gl P=,673 ^{NS}

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

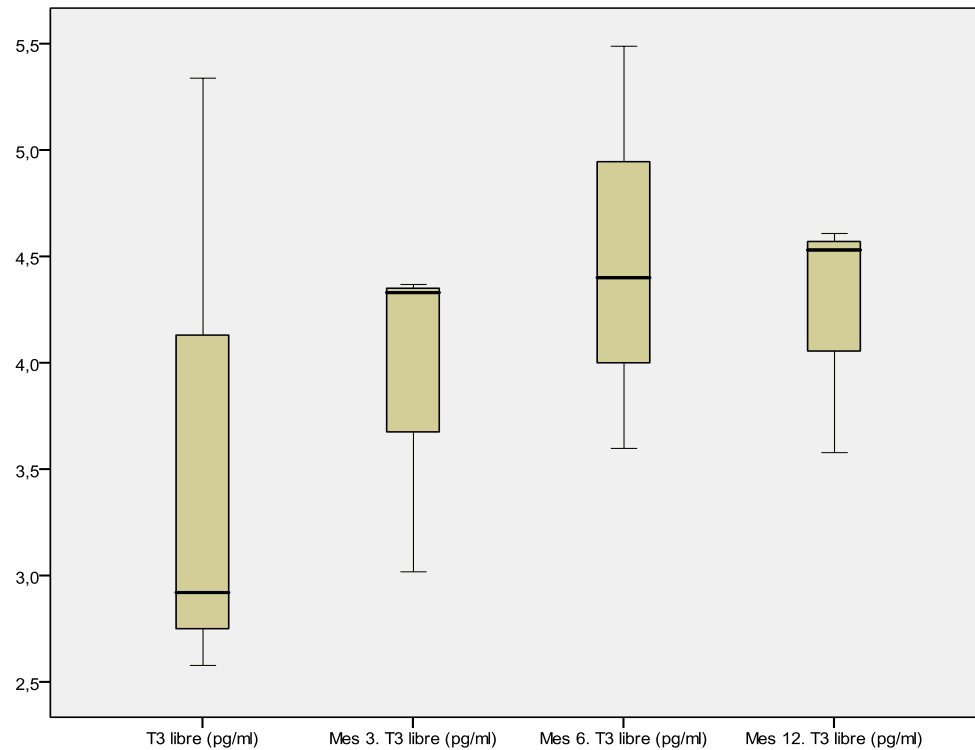


Figura 16: Comparación de las concentraciones de T3 libre al ingreso con la T3 libre a los 3, 6 y 12 meses. Se observa como la mediana aumentaba a los 3 meses situándose en el extremo superior de la caja.

2.2.2. ANÁLISIS DEL RESTO DE PARÁMETROS ANALÍTICOS A LOS 3, 6 Y 12 MESES DEL ALTA HOSPITALARIA

Al analizar el resto de los parámetros analíticos medidos a los 3 meses, resaltaba como la media de las concentraciones de glucosa disminuían de forma significativa con $p < ,05$, por el contrario las concentraciones medias de colesterol aumentaban con $p < ,05$. El resto de parámetros como por ejemplo las proteínas o la albúmina aunque veían incrementados sus valores a los 3 meses no lo hacían de forma significativa, $p > ,05$ (Tabla 55).

Tabla 55: Análisis de los parámetros analíticos al ingreso y a los 3 meses del alta hospitalaria (N=48)

	INGRESO	3 MESES	ESTADÍSTICO (Student)
GLUCOSA (mg/dl)(N=31)	126,16 ± 49,83	110,87 ± 57,30	T= 2,193 30 gl P=,036 *
CREATININA (mg/dl) (N=31)	1,47 ± 0,60	1,33 ± 0,58	T= 1,268 30 gl P=,215 ^{NS}
COLESTEROL TOTAL(mg/dl) (N=21)	158,48 ± 43,62	178,71 ± 41,79	T= 2,181 20 gl P=,041*
HDL-Colesterol (mg/dl) (N=12)	39,17 ± 9,21	49,50 ± 15,80	T= 1,952 11 gl P=,077 ^{NS}
LDL-Colesterol (mg/dl) (N=12)	94,48 ± 29,77	111,12 ± 41,07	T= 1,903 11 gl P=,084 ^{NS}
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)(N=21)	106,10 ± 46,25	91,28 ± 26,96	T= 1,253 20 gl P=,225 ^{NS}
PROTEÍNAS (mg/dl) (N=27)	6,32 ± 0,67	6,48 ± 0,79	T= 0,889 26 gl P=,382 ^{NS}
ALBÚMINA (mg/dl)(N=25)	3,42 ± 0,38	3,54 ± 0,61	T= 1,063 24 gl P=,298 ^{NS}
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl) (N=27)	7,32 ± 2,89	6,95 ± 2,90	T= 0,637 26 gl P=,530 ^{NS}

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Al hacer el mismo análisis a los 6 meses se observaba como las concentraciones medias de glucemia basal también disminuían de forma significativa con respecto al ingreso, $p < ,05$. Los valores medios de colesterol y LDL-colesterol aumentaban a los 6 meses de forma significativa con $p > ,05$ y $p < ,01$, respectivamente. Y las concentraciones de albúmina también se incrementaban a los 6 meses, con $p < ,05$. Para el resto de parámetros analíticos no se observaba significación estadística (Tabla 56).

Tabla 56: Análisis de los parámetros analíticos al ingreso y a los 6 meses del alta hospitalaria (N=48)

	INGRESO	6 MESES	ESTADÍSTICO (Student)
GLUCOSA (mg/dl)(N=14)	162,14 ± 89,96	112,78 ± 29,65	T= 2,433 13 gl P=,030 *
CREATININA (mg/dl) (N=14)	1,53 ± 0,64	1,31 ± 0,47	T= 1,724 14 gl P=,108 ^{NS}
COLESTEROL TOTAL(mg/dl) (N=7)	136,57 ± 49,16	176,0 ± 48,10	T= 5,409 6 gl P=,002 **
HDL-Colesterol (mg/dl) (N=6)	36,17 ± 7,93	51,83 ± 13,66	T= 2,187 5 gl P=,080 ^{NS}
LDL-Colesterol (mg/dl) (N=6)	86,60 ± 46,76	113,07 ± 44,94	T= 3,610 5 gl P=,015 *
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)(N=6)	94,33 ± 20,37	108,0 ± 29,93	T= 1,554 5 gl P=,181 ^{NS}
PROTEÍNAS (mg/dl)(N=13)	6,35 ± 0,5	6,65 ± 0,76	T= 1,402 12 gl P=,186 ^{NS}
ALBÚMINA (mg/dl) (N=12)	3,33 ± 0,36	3,67 ± 0,62	T= 2,390 11 gl P=,036 *
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)(N=13)	7,13 ± 2,09	6,75 ± 2,28	T= 0,637 26 gl P=,530 ^{NS}

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

Por último cuando comparábamos la evolución a los 12 meses, observábamos también como las concentraciones de glucemia basal disminuían con respecto al ingreso, con $p < ,01$. Se incrementaban las concentraciones de HDL- colesterol con $p < ,05$. El resto de parámetros analíticos aumentaban todos, excepto la LDL- colesterol, con respecto al ingreso, pero sin encontrar significación estadística, $p > ,05$.

A los 12 meses como se dijo al principio del estudio, se volvió a solicitar la autoinmunidad tiroidea, sin observarse cambios significativos en el seguimiento al año, $p > ,05$ (Tabla 57).

Tabla 57: Análisis de los parámetros analíticos al ingreso y a los 12 meses del alta hospitalaria (N=48)

	INGRESO	12 MESES	ESTADÍSTICO (Student)
GLUCOSA (mg/dl) (N=25)	143,56 ± 73,14	106,96 ± 30,20	T= 3,884 24 gl P=,001 **
CREATININA (mg/dl) (N=25)	1,35 ± 0,59	1,58 ± 1,40	T= 0,683 24 gl P=,501 ^{NS}
COLESTEROL TOTAL(mg/dl) (N=15)	158,53 ± 59,79	163,13 ± 39,60	T= 0,450 14 gl P=,654 ^{NS}
HDL-Colesterol (mg/dl) (N=11)	44,00 ± 17,12	55,63 ± 16,05	T= 2,463 10 gl P=,033 *
LDL-Colesterol (mg/dl) (N=11)	108,42 ± 52,18	95,05 ± 40,88	T= 1,534 10 gl P=,156 ^{NS}
TRIGLICÉRIDO S (mg/dl)(N=14)	101,00 ± 49,65	106,64 ± 45,31	T= 0,736 13 gl P=,475 ^{NS}
PROTEÍNAS (mg/dl) (N=18)	6,19 ± 0,84	6,53 ± 0,65	T= 1,640 17 gl P=,119 ^{NS}
ALBÚMINA (mg/dl) (N=16)	3,33 ± 0,45	3,59 ± 0,51	T= 1,947 15 gl P=,071 ^{NS}
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl) (N=18)	6,62 ± 2,35	7,21 ± 2,30	T= 0,886 17 gl P=,388 ^{NS}
ANTI-TPO (N=16)	20,06 ± 59,10	9,80 ± 39,25	T= 1,425 15 gl P=,175 ^{NS}
ANTI-TG (N=16)	187,5 ± 750,0	150,87 ± 603,50	T= 1,00 15 gl P=,333 ^{NS}

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

2.2.3. DISTRIBUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA A LOS 3, 6 Y 12 MESES DEL ALTA HOSPITALARIA

De los 48 pacientes ingresados que se siguieron en algún momento de los 3, 6 y 12 meses tras el alta hospitalaria y que no se habían normalizado al mes, se observaba que normalizan su disfunción en mayor proporción a los tres meses con respecto a los 6 y 12 meses. El grupo más predominante continuaba siendo el SEE, especialmente el tipo 1, aunque a medida que pasaban los meses aumentaba la frecuencia del hipotiroidismo, en concreto del hipotiroidismo subclínico (Tabla 58).

Tabla 58: Distribución de la disfunción tiroidea al ingreso, a los 3, 6 y 12 meses del alta hospitalaria (N=48)

	DISTRIBUCIÓN AL INGRESO EN LA UGA	DISTRIBUCIÓN A LOS 3 MESES	Test de contraste	DISTRIBUCIÓN A LOS 6 MESES	Test de contraste	DISTRIBUCIÓN A LOS 12 MESES	Test de contraste
EUTIROIDEOS	0 (-) (-)	33,33% (11) (16,36%-50,31%)	---	7,14% (1) (-)	---	20,83% (5) (3,32%-38,35%)	---
SEE	77,11% (37) (64,75%-89,42%)	42,42% (20) (24,63%-60,22%)	Chi ² =0,001 ; 1 gl ; P=,979 ^{NS}	42,86% (6) (13,21%-72,51%)	Chi ² =2,864 ; 1 gl ; P=,091 ^{NS}	50,0% (12) (28,43%-71,57%)	Chi ² =3,556 ; 1 gl ; P=,059 ^{NS}
TIPO 1	77,11% (37) (64,75%-89,42%)	42,42% (20) (24,63%-60,22%)	Chi ² =0,001 ; 1 gl ; P=,979 ^{NS}	42,86% (6) (13,21%-72,51%)	Chi ² =2,864 ; 1 gl ; P=,091 ^{NS}	50,0% (12) (28,43%-71,57%)	Chi ² =3,556 ; 1 gl ; P=,059 ^{NS}
TIPO 2-6	0 (-) (-)	0 (-) (-)	---	0 (-) (-)	---	0 (-) (-)	---
HIPOTIROIDISMO	18,75% (9) (7,30%-30,20%)	21,21% (6) (5,07%-34,66%)	Chi ² =3,636 ; 1 gl ; P=,057 ^{NS}	35,71% (5) (7,00%-64,42%)	Chi ² =0,207 ; 1 gl ; P=,649 ^{NS}	25,0% (6) (6,32%-43,68%)	Chi ² =1,600 ; 1 gl ; P=,206 ^{NS}
Hipotiroidismo franco	0 (-) (-)	3,03% (1) (-)	---	7,14% (1) (-)	---	4,17% (1) (-)	---
Hipotiroidismo subclínico	18,75% (9) (7,30%-30,20%)	18,18% (6) (4,29%-32,07%)	Chi ² =4,991 ; 1 gl ; P=,025*	28,57% (4) (15,0%-55,64%)	Chi ² =0,525 ; 1 gl ; P=,469 ^{NS}	20,83% (5) (3,32%-38,35%)	Chi ² =0,051 ; 1 gl ; P=,822 ^{NS}
HIPERTIROIDISMO	4,17% (2) (1,70%-6,30%)	3,03% (1) (-)	Chi ² =33,00 ; 1 gl ; P=,000*	14,28% (2) (6,68%-32,25%)	Chi ² =6,462 ; 1 gl ; P=,011*	4,17% (1) (-)	Chi ² =11,478 ; 1 gl ; P=,001**
Hipertiroidismo franco	2,08% (1) (-)	0 (-) (-)	---	7,14% (1) (-)	Chi ² =0,083 ; 1 gl ; P=,773 ^{NS}	0 (-) (-)	---
Hipertiroidismo subclínico	2,08% (1) (-)	3,03% (1) (-)	Chi ² =33,00 ; 1 gl ; P=,000*	7,14% (1) (-)	---	4,17% (1) (-)	Chi ² =0,045 ; 1 gl ; P=,831 ^{NS}

NS = no significativo (p>,050)

* Significativo al 5%

** Altamente Significativo al 1%

2.2.4. EVOLUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA A LOS 3, 6 Y 12 MESES

Con respecto al SEE al ingreso y los 3 meses: 11 (42,30%) de los pacientes seguidos se normalizaban, siendo estadísticamente significativa, $p < ,05$ ($\text{Chi}^2=4,442$; 1 gl; $P=,035$), 11 (42,30%) persistían como SEE tipo 1 ($\text{Chi}^2=0,001$; 1 gl; $P=,979$) y 4 (15,38%) evolucionaban a hipotiroidismo (3 subclínico y 1 franco) ($\text{Chi}^2=2,491$; 1 gl; $P=,115$).

El SEE al ingreso y a los 6 meses: 1 (9,01%) paciente se normalizaba ($\text{Chi}^2=0,294$; 1 gl; $P=,588$), 6 pacientes (54,54%) persistían como SEE tipo 1 ($\text{Chi}^2=2,864$; 1 gl; $P=,091$) y 4 (36,36%) evolucionaban a hipotiroidismo (3 subclínico y 1 franco) ($\text{Chi}^2=0,009$; 1 gl; $P=,923$).

La evolución del SEE al ingreso y respecto a los 12 meses: 3 (16,67%) pacientes se normalizaban ($\text{Chi}^2=0,757$; 1 gl; $P=,384$), 11 (61,11%) persistían como SEE tipo 1 ($\text{Chi}^2=3,556$; 1 gl; $P=,059$) y 4 (22,22%) evolucionaban a hipotiroidismo subclínico ($\text{Chi}^2=0,296$; 1 gl; $P=,586$).

La evolución del hipotiroidismo al ingreso con respecto a los 3 meses: 3 (50%) pacientes evolucionaban a SEE ($\text{Chi}^2=0,172$; 1 gl; $P=,678$) y 3 (50%) persistían como hipotiroidismo subclínico, siendo significativo con $p < ,05$ ($\text{Chi}^2=4,991$; 1 gl; $P=,025$).

El hipotiroidismo al ingreso cuando se seguía a los 6 meses se observaba: 1 (50%) paciente persistía como hipotiroidismo subclínico ($\text{Chi}^2=0,525$; 1 gl; $P=,469$) y otro (50%) se convertía en hipertiroideo franco, con significación estadística, $p < ,05$ ($\text{Chi}^2=6,462$; 1 gl; $P=,011$).

Al realizar el seguimiento del hipotiroidismo al ingreso y a los 12 meses: 2 (50%) se normalizaban ($\text{Chi}^2=2,476$; 1 gl; $P=,116$) y 2 (50%) persistían como hipotiroidismo (1 franco y 1 subclínico) ($\text{Chi}^2=1,600$; 1 gl; $P=,206$).

Por último cuando analizábamos el comportamiento del hipertiroidismo al ingreso y a los 3 meses el paciente que se siguió persistió como hipertiroidismo subclínico ($\chi^2=33,000$; 1 gl; $P=,000$).

Cuando seguimos a los 6 meses al hipertiroideo franco pasó a ser hipertiroideo subclínico ($\chi^2=14,000$; 1 gl; $P=,000$).

A los 12 meses 1 hipertiroideo cambió a SEE y el otro persistió como hipertiroidismo subclínico ($\chi^2=11,478$; 1 gl; $P=,001$).

Al realizar el estudio de la TSH a lo largo de los meses en aquellos pacientes que presentaban hipotiroidismo subclínico nos encontrábamos con las siguientes medias, TSH al ingreso de $8,86 \pm 5,42$ $\mu\text{U/ml}$ (IC95%: 4,69 - 13,03), TSH al mes $7,25 \pm 2,28$ $\mu\text{U/ml}$ (IC95%: 5,34 - 9,15), TSH a los 3 meses $7,63 \pm 1,80$ $\mu\text{U/ml}$ (IC95%: 5,74 - 9,52), TSH a los 6 meses $8,82 \pm 2,53$ $\mu\text{U/ml}$ (IC95%: 4,80 - 12,85) y TSH a los 12 meses $7,69 \pm 1,41$ $\mu\text{U/ml}$ (IC95%: 5,93 - 9,44), representadas en la siguiente figura 17.

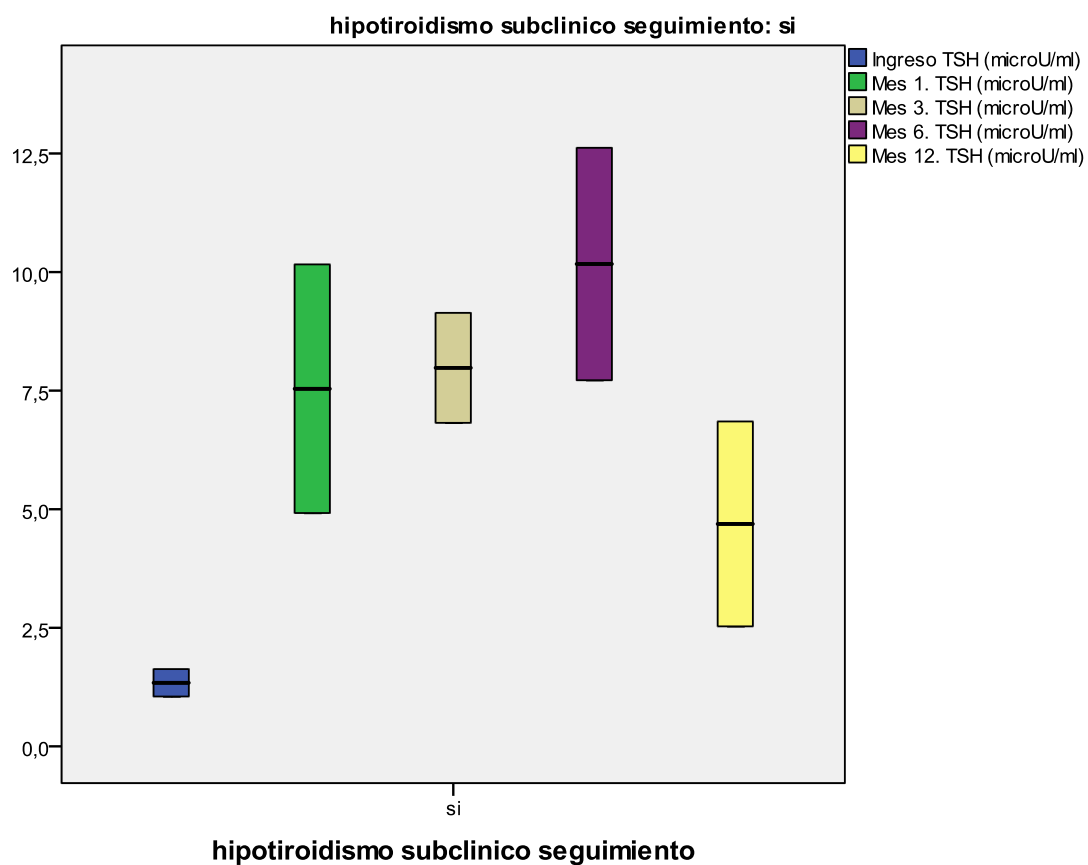


Figura 17: Comparación de las concentraciones de TSH en el hipotiroidismo subclínico a lo largo de los meses. Observamos que la mediana de los pacientes con hipotiroidismo subclínico no superaba los 10 $\mu\text{U/ml}$ a lo largo del seguimiento. Observando como la TSH menor se encontraba al ingreso, incrementándose al mes, 3 y 6 meses, para volver a disminuir a los 12 meses.

2.2.5. ANÁLISIS BIVARIANTE A LARGO PLAZO

2.2.5.1. ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS A LARGO PLAZO

Al realizar el análisis bivariado de las diferentes características clínicas de los pacientes con los que se normalizan a los 3, 6 ó 12 meses, no se observó significación estadística ni con los hipertensos, ni los hipercolesterolémicos, ni con los diabéticos, ni con los que habían ingresado por episodio de sepsis, ni de ACV ni de IAM, $p > ,05$.

Se observó significación estadística en relación a la edad ($T=1,978$; 46 gl; $P=,056$; $U=167,500$ $P=,038$) con media de edad para los que normalizaban sus hormonas tiroideas de $83,35 \pm 6,62$ años (IC95%: 79,95 - 86,76) y para los que continuaban con la disfunción tiroidea durante el seguimiento de $87,38 \pm 7,00$ años (IC95%: 84,51 - 90,44), con $p < ,05$.

En el caso de la asociación entre la normalización durante el seguimiento y el estado cognitivo del paciente, no se observaba relación estadística significativa ($T=1,257$; 43 gl; $P=,215$). Si lo relacionábamos con el estado funcional del paciente, los que normalizaban sus hormonas tiroideas a largo plazo tenían una media del índice de Barthel de $69,70 \pm 34,57$ (IC95%: 51,93 - 87,48) y los que persistían con la disfunción tiroidea de $48,52 \pm 37,67$ (IC95%: 33,62 - 63,42) ($T=1,912$; 42 gl; $P=,064$; $U=151,0$ $P=,057$), casi con significación estadística con $p < ,10$ aunque $p > ,05$ (Tabla 59).

Tabla 59: Características CLÍNICAS, según la normalización o persistencia de la disfunción tiroidea a los 3, 6 ó 12 meses (N=48)

	NORMOFUNCIÓN	PERSISTENCIA DISFUNCIÓN TIROIDEA	
Variables	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Test de contraste
NÚMERO DE PACIENTES	35,40% (17) (21,38%; 43,22%)	64,60% (31) (50,55%; 78,62%)	Chi²=48 ; 1 gl ; P=,000**
SEXO(MUJERE S/VARONES)	70,59%(12)/29,41%(5)	58,06%(18)/41,94%(13)	Chi ² =0,735 ; 1 gl ; P=,391 ^{NS}
EDAD (AÑOS)	83,35 ± 6,62 (79,95 ; 86,76) 69 – 93	87,38 ± 7,00 (84,51 ; 90,44) 65 – 99	T= 1,978; 46 gl; P=,056 ^{NS} U=167,500 P=,038*
DIABETES	23,53%(4) (1%; 46%)	25,81%(8) (9%; 42%)	Chi ² =0,030 ; 1 gl ; P=,862 ^{NS}
HIPERTENSIÓN	58,82%(10) (33%; 85%)	61,29%(19) (43%; 79%)	Chi ² =0,028 ; 1 gl ; P=,867 ^{NS}
DISLIPEMIA	29,41%(5) (3%; 38%)	67,74%(21) (12%; 46%)	Chi ² =0,759; 1 gl ; P=,384 ^{NS}
BARTHEL	69,70 ± 34,57 (51,93 ; 87,48) 0 – 100	44,52 ± 37,67 (33,62 ; 63,42) 0 – 100	T= 1,912; 42 gl; P=,064 ^{NS} U=151 P=,057 ^{NS}
ECRM	0,80 ± 1,01 (0,24 ; 1,36) 0 – 5	1,37 ± 1,59 (0,77 ; 1,96) 0 – 5	T= 1,257 ; 43 gl ; P=,215 ^{NS} U=187,0 P=,327 ^{NS}

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

2.2.5.2. ANÁLISIS BIVARIANTE DE LAS

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS A LARGO PLAZO

Cuando se analizaron las variables analíticas que intervenían en la normalización de la disfunción tiroidea a largo plazo o la persistencia de la misma, encontramos como datos significativos fundamentalmente las concentraciones previas de T4 libre al mes del ingreso hospitalario siendo éstas superiores en los que se normalizaban que en los que mantenían una disfunción tiroidea con los meses ($17,88 \pm 3,06$ pmol/l (IC95%: 15,50 - 18,65) vs $15,13 \pm 3,34$ pmol/l (IC95%: 14,24 - 16,02), con $p < 0,05$.

Los valores encontrados en los pacientes que se normalizaban a largo plazo se relacionaban con significación estadística con concentraciones de TSH a los 3 meses más bajas $2,41 \pm 1,26$ μ U/ml (IC95%: 1,65 - 3,17) que los que persistían con disfunción tiroidea $3,14 \pm 2,96$ μ U/ml (IC95%: 1,50 - 3,53), $p < 0,05$ y con concentraciones más elevadas de T4 ($17,50 \pm 1,35$ pmol/l (IC95%: 16,69 - 18,32) vs $15,51 \pm 3,31$ pmol/l (IC95%: 13,68 - 17,35), normofunción y disfunción respectivamente), con $p < 0,01$ y de T3 libre a los 3 meses ($4,30 \pm 0,72$ pmol/l (IC95%: 3,86 - 4,74) vs ($3,68 \pm 0,52$ pmol/l (IC95%: 3,40 - 3,97), respectivamente), $p < 0,05$.

Se observaba como las concentraciones de T3 libre a los 12 meses eran superiores en los eutiroideos a los que persistían con disfunción tiroidea $4,12 \pm 0,02$ pmol/l (IC95%: 3,93 - 4,31) vs $3,38 \pm 0,95$ pmol/l (IC95%: 2,89 - 3,87), pero sin comprobarse la significación por el estadístico de Mann-Whitney (Tabla 60).

No se encontró relación estadísticamente significativa para ninguna de las concentraciones de TSH, T4 libre y T3 libre al ingreso ni a los 6 meses de seguimiento, $p > 0,05$.

Tabla 60: Características ANALÍTICAS, según la normalización o persistencia de la disfunción tiroidea a los 3, 6 ó 12 meses

	NORMOFUNCIÓN	PERSISTENCIA DISFUNCIÓN TIROIDEA	ESTADÍSTICO (Student / Mann-Whitney)
Variables	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Media ± D.T. (IC 95%) Rango	Test de contraste
ALBÚMINA AL MES(g/dl)	3,67 ± 0,51 (3,48 ; 4,01) 2,70 – 4,40	3,43 ± 0,50 (3,24 ; 3,62) 2,60 – 4,30	T= 2,014 44 gl P=,052 ^{NS} U=162,500 P=,055 ^{NS}
TSH AL MES (μU/ml)	2,78 ± 1,93 (1,79 ; 3,77) 0,06 – 7,18	3,39 ± 3,14 (2,20 ; 4,59) 0,25 – 14,0	T= 0,825 150 gl P=,414 ^{NS} U=250,0 P=,771 ^{NS}
T4 LIBRE AL MES(pmol/l)	17,88 ± 3,06 (15,50 ; 18,65) 13,40 – 22,96	15,13 ± 3,34 (14,24 ; 16,02) 11,28 – 21,22	T= 2,246 46 gl P=,033* U=164,500 P=,033*
T3 LIBRE AL MES (pmol/l)	3,50 ± 0,77 (3,12 ; 3,90) 2,45 – 5,47	3,32 ± 0,55 (3,11 ; 3,53) 1,92 – 4,27	T= 0,494 46 gl P=,624 ^{NS} U=260 P=,940 ^{NS}
TSH A LOS 3 MESES (μU/ml)	2,41 ± 1,26 (1,65 ; 3,17) 0,59 – 5,16	3,14 ± 2,96 (1,50 ; 3,53) 1,92 – 4,27	T= 2,110 32gl P=,045* U=117,0 P=,421 ^{NS}
T4 LIBRE A LOS 3 MESES (pmol/l)	17,50 ± 1,35 (16,69 ; 18,32) 14,75 – 19,15	15,51 ± 3,31 (13,68 ; 17,35) 11,55 – 23,74	T= 2,961 30 gl P=,007** U=51,0 P=,005**
T3 LIBRE A LOS 3 MESES (pmol/l)	4,30 ± 0,72 (3,86 ; 4,74) 3,19 – 5,59	3,68 ± 0,52 (3,40 ; 3,97) 2,65 – 4,37	T= 2,557 26 gl P=,018* U=47 P=,020*
TSH A LOS 12 MESES (μU/ml)	2,78 ± 0,56 (2,23 ; 7,80) 2,39 – 3,28	5,07 ± 9,29 (0,29 ; 9,85) 0,14 – 40,11	T= 0,548 24 gl P=,589 ^{NS} U=50,0 P=,871 ^{NS}
T4 LIBRE A LOS 12 MESES (pmol/l)	17,37 ± 0,05 (16,93 ; 17,82) 17,34 – 17,41	15,21 ± 3,12 (13,60 ; 16,82) 5,76 – 20,36	T= 1,589 22 gl P=,126 ^{NS} U=15,0 P=,053 ^{NS}
T3 LIBRE A LOS 12 MESES (pmol/l)	4,12 ± 0,02 (3,93 ; 4,31) 4,11 – 4,14	3,38 ± 0,95 (2,89 ; 3,87) 1,52 – 4,98	T= 11,432 17 gl P=,005** U=8 P=,232 ^{NS}

NS = no significativo (p>,050) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo al 1%

2.2.6. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE A LARGO PLAZO

En el análisis bivariado, la normofunción a largo plazo se asociaba significativamente con: T4 libre al mes (T=2,25; 46 gl; P=,018), TSH a los 3 meses (T=2,11; 32 gl; P=,045) y T4 libre a los 3 meses (T=2,58; 30 gl; P=,015). Introducidas todas ellas en un análisis de regresión logística multivariante, se encontró que solamente la T4 libre al mes mantenía la significación ($p < ,05$). Reajustado el modelo solo con este predictor, los coeficientes resultantes se muestran en la tabla 61 (Figura 18).

Tabla 61: Modelo de regresión logística múltiple para la NORMALIZACIÓN A LARGO PLAZO

<i>Variables Introducidas</i>	<i>Coeficiente B</i>	<i>E.T.(B)</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95% de OR</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p-sig</i>
T4 libre (al mes)	0,29	0,133	1,33	1,03 – 1,73	4,66	1	,031*
<i>Variables Excluidas</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>p-sig</i>	<i>Resumen del modelo</i>			
T4 libre (3 meses)	3,00	1	,083 ^{NS}	Test Ómnibus signif. modelo	Chi ² = 5,66; 1 gl; p=,017**		
TSH (3 meses)	1,17	1	,279 ^{NS}	Test Hosmer-Lemeshow	Chi ² = 7,51; 8 gl; p=,483 ^{NS}		
				Ajuste R ² Nagelkerke		0,15	
				Porcentaje total clasificación correcta		68,8%	

NS = no significativo ($p > ,050$) * Significativo al 5% ** Altamente Significativo a 1%

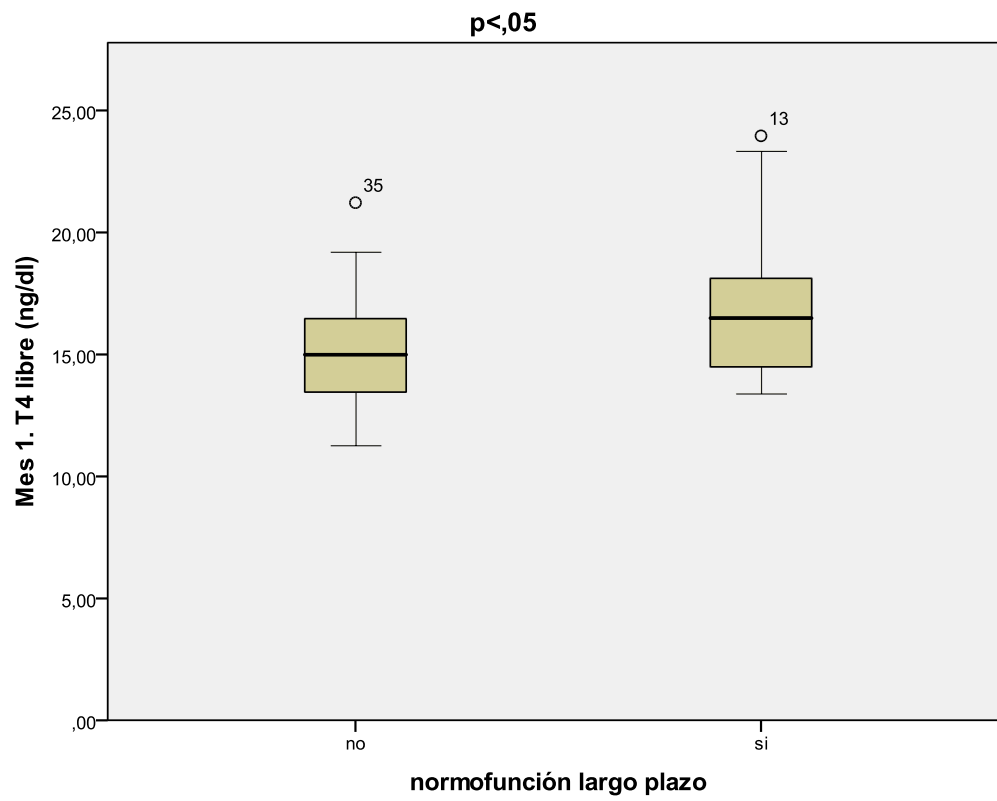


Figura 18: Comparación entre los valores de T4 libre al mes y la normalización a largo plazo. Se observa como la mediana de las concentraciones de T4 libre al mes era superior en el caso de los que se normalizan a largo plazo, $p < ,05$.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO TRANSVERSAL

1.1. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

Nuestros resultados muestran que la prevalencia de disfunción tiroidea previamente conocida en la población anciana que requería hospitalización era relativamente baja, en torno al 5%. La prevalencia de hipertiroidismo e hipotiroidismo conocido fue similar, y la proporción de pacientes con disfunción subclínica previa fue muy baja. En nuestro cribaje de disfunción tiroidea al ingreso hospitalario mostramos alteraciones en las pruebas tiroideas en aproximadamente el 75% de nuestros pacientes, similar al publicado en otros estudios (*Simons et al, 1990*). Esta elevada prevalencia de disfunción tiroidea, posiblemente se deba al hecho de que nuestra población de estudio fueron pacientes hospitalizados e ingresados por proceso agudo. En un estudio realizado en España en ancianos mayores de 75 años ingresados en UCI, se observó una prevalencia de SEE del 67,3% de los pacientes (*Miguel Bayarri et al, 2001*). Otro estudio publicado recientemente por Tognini et al, (2010) excluyendo a los pacientes que requerían cuidados intensivos, de los 301 pacientes ancianos hospitalizados encontraron una prevalencia de SEE del 31,9%, inferior a la encontrada en la nuestra. En el estudio de Kaplan et al, (1982) se analizaron 98 pacientes agudos encontrando una prevalencia del 42% de SEE con T3 baja. Sin embargo existen otros estudios en pacientes ancianos hospitalizados como el de Bossoni et al, (2002a) que estudiaron a 282 pacientes de $79 \pm 7,38$ años ingresados en una Unidad de Geriátrica donde se observó únicamente una prevalencia de T3 baja del 8%. Posiblemente debidas estas diferencias a la patología aguda de nuestra muestra, sin poder descartar alteraciones intrínsecas a las determinaciones analíticas, realizadas posiblemente con distintos aparatos de medida.

El SEE y en especial el que cursa con T3 baja únicamente, fue el más común, en nuestra muestra.

Después de excluir el SEE, el porcentaje de disfunción tiroidea fue del 14,4%, con más frecuencia para el hipotiroidismo que para el hipertiroidismo. Aunque se observó mayor porcentaje de enfermedad subclínica en el hipotiroidismo, esto no se vio para el hipertiroidismo.

La prevalencia de disfunción encontrada en nuestro estudio fue similar a la publicada en otros estudios de población anciana en nuestro país, con intervalos que iban del 4 al 13% (*Casas Rodríguez et al, 1990; Ayala et al, 2001; Díez et al, 2003 b; Sender Palacios et al, 2004; Betancor et al, 2004*). Aunque generalmente la prevalencia de disfunción tiroidea en ancianos hospitalizados e institucionalizados es más elevada que en la población general (*Livingston et al, 1987; Simons et al, 1990; Bagchi et al, 1990; Díez, 2002*). Estos hallazgos no han sido confirmados en nuestra población ni en nuestra área, por ejemplo en el estudio de Betancor et al, realizado en ancianos hospitalizados en una UGA de Madrid, la prevalencia obtenida fue del 4,44% (*Betancor et al, 2004*). La prevalencia total de disfunción tiroidea en adultos mayores de 60 años sin enfermedad tiroidea previamente conocida de una comunidad urbana fue del 8,5% (*Díez et al, 2003 b*). Y la encontrada en ancianos en centros de Atención Primaria tenía un intervalo del 4% al 13%, en el estudio de Sender Palacios et al, (2004) y de Casas Rodríguez et al, (1990). En sujetos institucionalizados en residencias, sin enfermedad aguda, discapacidad, enfermedad crónica severa o enfermedad tiroidea conocida, la prevalencia de disfunción tiroidea fue del 6% (*Ayala et al, 2001*). En nuestra área, la prevalencia de disfunción tiroidea en población anciana hospitalizada sin disfunción tiroidea previa conocida fue muy similar al encontrado en la población geriátrica ambulatoria (4,44% y 3,23%, respectivamente) (*Betancor et al, 2004*). Tenemos que señalar que la prevalencia de disfunción tiroidea encontrada en la población española es inferior a la observada en la población americana. En el estudio de Colorado se encontraron valores elevados de TSH en el

16% de los varones y en el 21% de las mujeres (*Canaris et al, 2000*). Esta diferencia con respecto a España se puede deber a factores genéticos, edad, raza, a las diferentes formas de medir la TSH y al consumo de yodo en la dieta (*Atzmon et al, 2009 a; Klein, 2013*). Un estudio alemán publicado recientemente argumenta que se deberían de modificar los intervalos de referencia de los test de disfunción tiroidea en función de si el área es deficiente en yodo, puesto que las referencias admitidas son para zonas con suficiente yodo (*Völzke et al, 2005*).

En nuestro estudio hemos encontrado que la prevalencia del hipertiroidismo era aproximadamente la mitad a la del hipotiroidismo, con porcentajes similares tanto para el franco como para el subclínico. En el estudio de Laurberg et al, (1998), que comparó a la población anciana de un área rica en yodo con otra deficitaria de este mineral, observó que en el área con suficiente yodo el hipotiroidismo era más frecuente que el hipertiroidismo, mientras que en la zona deficitaria ocurría lo contrario.

Aunque en nuestro trabajo no estaba contemplado dentro del protocolo la determinación de yodo en orina, de los que se obtuvo, se observó que las yodurias se encontraban dentro del intervalo considerado normal. En otros estudios como el realizado en Grecia, se observa que a pesar de ser una zona con suficiente aporte de yodo en la dieta, es más prevalente en ancianos el hipertiroidismo que el hipotiroidismo (*Legakis et al, 2013*), al contrario de lo encontrado en nuestra población objeto de estudio.

1.2. AUTOINMUNIDAD TIROIDEA

Los anticuerpos tiroideos positivos son más elevados en las mujeres y con tendencia a ser más altos a medida que avanza la edad, sin embargo se ha descrito en algunos estudios un descenso en la prevalencia de la autoinunidad tiroidea a partir de los 70 años (*Mariotti et al, 1992*). En un estudio reciente realizado en Polonia no se ha observado relación de la edad con la autoinmunidad tiroidea (*Bar-Andziak et al, 2012*). Nuestro estudio apoya estas dos publicaciones al no encontrarse diferencias de la positividad de los anticuerpos en relación a la edad ni con las cifras de los mismos.

En una serie de 249 pacientes hospitalizados, los pacientes geriátricos crónicos tenían anticuerpos positivos anti-TPO de 15,3% y anti-TG de 9,2% (*Szabolcs et al, 1995*). En nuestro estudio estas prevalencias eran relativamente bajas, de 4,2% para los anti-TPO y 2,8% para la anti-TG y estaban asociadas al hipotiroidismo con mayor frecuencia. Esta prevalencia relativamente baja podría ser el reflejo de la edad avanzada de nuestra muestra y de la normal o baja ingesta de yodo en nuestra población. Aunque a partir de 1983 se publicó el Real Decreto 1424/1983 (BOE núm 130/193) que aprobaba la reglamentación técnico-sanitaria para la obtención, circulación y venta de sal yodada en España, como su consumo es voluntario es esencial realizar campañas de prevención. En el último informe de la OMS del año 2007 España aparece como país con una óptima nutrición de yodo (*Vila, 2008*). Existen estudios como el de Lucas et al, realizado en Cataluña donde concluyen que nos encontramos en una región con suficiente aporte de yodo en la dieta (*Lucas et al, 2010*). Por lo que podemos aceptar la posibilidad de que existe una predisposición genética, que junto con otros factores extrínsecos, como puede ser la dieta, inducen el desarrollo de la enfermedades tiroideas autoinmunes (*Tomer y Davies, 2003*).

1.3. ETIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

La tiroiditis autoinmune es la causa más frecuente de alteración tiroidea en la población anciana (*Díez, 2002*). En nuestros pacientes la primera causa de disfunción tiroidea era posiblemente la tiroiditis crónica atrófica, siendo la segunda causa la anterior etiología mencionada. Es posible que un número considerable de pacientes pertenecieran al grupo de la tiroiditis autoinmune y no hayan sido detectados los anticuerpos en el momento del diagnóstico (*Sawin et al, 1985 a*).

El bocio tóxico multinodular se considera la causa más frecuente de hipertiroidismo en los ancianos, como ocurre en otros estudios españoles (*Díez, 2003 a*), al contrario de los pacientes jóvenes que la causa más frecuente es la enfermedad de Graves (*Trivalle et al, 1996*), aunque en este último en ancianos la enfermedad de Graves superaba al BTM. En nuestros pacientes sólo se encontró en aproximadamente un 25% la afección por hipertiroidismo.

En nuestra muestra tenemos que destacar los escasos fármacos que consumían los pacientes con acción directa sobre las hormonas tiroideas, y por tanto que pudieran contribuir al diagnóstico de disfunción tiroidea producida de forma farmacológica.

La etiología de la disfunción tiroidea no se pudo determinar con certeza, porque muchos de ellos fallecieron sin que se les pudieran realizar las pruebas complementarias pertinentes para su diagnóstico.

1.4. COMORBILIDAD DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

Existen varios factores que pueden influir en las concentraciones de TSH y en las hormonas tiroideas en los ancianos. Se observa un descenso en la concentración de T3 debido a una reducción de la actividad de la desyodasa. La T4 normalmente no cambia, mientras que las concentraciones de TSH se pueden encontrar normales, altas o bajas (*Díez, 1998 b*). La enfermedad aguda y crónica quizás se acompaña de cambios en los test de disfunción tiroidea. La alteración más frecuente es la disminución de T3, siendo el descenso de T4 infrecuente (*Van Den Beld et al, 2005*), aunque la disminución tanto de la T4 y de la T3 en el SEE se asocia con un incremento en la mortalidad (*Zargar et al, 2004*). Muchos fármacos intervienen en la síntesis y liberación de la TSH y también en la biosíntesis, transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas.

Varios autores han investigado la relación que existe entre la disfunción tiroidea y la comorbilidad en los ancianos (*Simons et al, 1990; Bossoni et al, 2002 b; Gussekloo et al, 2004; Somwaru et al, 2011; Virgini et al, 2014*). Algunos estudios sugieren que el descenso de TSH y el incremento de T4 están asociados con mayor mortalidad. Por el contrario niveles de TSH ligeramente elevados (*Gussekloo et al, 2004*) o una reducción de T4 pueden llegar a ser beneficiosos para aumentar la supervivencia en ancianos de forma ambulatoria (*Van den Beld et al, 2005*). Aunque en otro estudio realizado recientemente sobre pacientes ancianos hospitalizados se ha observado que niveles de T4 libre bajos y TSH alta están asociados con peor pronóstico intrahospitalario y con un aumento de la morbimortalidad (*Mingote et al, 2012*).

Se ha publicado la correlación de niveles bajos de T3 con enfermedad severa en pacientes ancianos hospitalizados (*Simons et al, 1990*). También se ha visto una correlación negativa entre la T3 y la edad en estos pacientes. En un estudio reciente

de 282 ancianos hospitalizados se ha podido ver como los niveles bajos de T3 se asociaban fuertemente con un mal pronóstico nutricional, con bajas puntuaciones en el Mini-Mental y con mayor riesgo de institucionalización y de fallecimiento durante el ingreso (*Bossoni et al, 2002 a*). Otros autores han encontrado relación entre el síndrome de T3 baja y deterioro de la función cognitiva en ancianos varones de forma ambulatoria, aunque sin existir asociación con un mayor riesgo de fallecer a los cuatro años con respecto a los eutiroideos (*Van den Beld et al, 2005*). En el estudio de Alfieri et al, (2013), se confirma como el síndrome de T3 baja se asocia con un peor pronóstico a corto plazo de morbilidad en pacientes muy ancianos hospitalizados, severamente enfermos, pero no confirma la mortalidad a largo plazo, como se concluye en el estudio realizado por nosotros a largo plazo con estos mismos pacientes (*Iglesias et al, 2013 b*).

No hemos encontrado relación entre la disfunción tiroidea y la comorbilidad o las enfermedades severas concomitantes. Cuando realizamos el análisis por tipos de disfunción tiroidea sí que encontramos relación del hipertiroidismo con las arritmias cardíacas (*Parle et al, 2001; Cappola et al, 2006; Collet et al, 2012*), y por tanto con la anticoagulación como se observa en otros estudios. También se observó relación del hipertiroidismo con la insuficiencia renal crónica. Y del SEE en especial el tipo1, detectado durante la enfermedad aguda con valores medios de creatinina más elevados, apoyando así otros estudios donde se ve como la insuficiencia renal aguda fundamentalmente se relaciona con el SEE (*Iglesias et al, 2013 a*). Se encontró una relación negativa entre la T3 y la edad posiblemente por la disminución de la actividad de la T3 asociada al proceso del envejecimiento.

El porcentaje de pacientes con SEE hallado en nuestro estudio fue muy alto entorno al 60%, pero similar al encontrado en otros estudios (66%) de pacientes ancianos hospitalizados (*Simons et al, 1990*), aunque en otros como el de Tognini et al, (2010) tiene prevalencia del 31,9%, inferior al obtenido en nuestra población, con una muestra de similares características. El SEE también está asociado con un peor

pronóstico. Los pacientes con dependencia más severa tanto al ingreso como al alta, con mayor deterioro cognitivo y los que más vivían en residencias se asociaban a la disfunción tiroidea. Siendo más frecuente la dependencia total en el SEE que en los diagnosticados de hiper o hipotiroidismo. Sin encontrar relación del deterioro cognitivo o funcional ni con el hipertiroidismo ni con el hipotiroidismo.

Dando muestra del conflicto que existe en los ancianos cuando se analizan los diferentes resultados publicados, algunos como el de Cook et al, (2002), observaron que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tenían peor recuerdo verbal y menos puntuaciones en el MM, otros relacionan el aumento de la TSH con la depresión, pero no con el deterioro cognitivo (*Manciet et al, 1995*). Recientemente se ha publicado una revisión de la asociación entre el hipertiroidismo subclínico con la demencia (*Gan y Pearce, 2012*) y de los niveles basales de TSH bajos, pero dentro del intervalo considerado normal y el deterioro cognitivo (*Moon et al, 2014*). Existen otros estudios que no asocian la pérdida de ABVD con el hipotiroidismo subclínico (*Park et al, 2010*), en el estudio de Leiden tampoco se observó relación entre la disfunción tiroidea y la incapacidad física de los pacientes mayores de 85 años (*Gussekloo et al, 2006*). Se ha visto como en ancianos se relaciona el síndrome confusional y la afectación cognitiva durante el postoperatorio de cirugías mayores con el SEE, probablemente debido al descenso en la conversión de T4 a T3 por las drogas utilizadas durante la anestesia (*Mafrica et al, 2008*).

En nuestro análisis la disfunción se asociaba con niveles elevados de glucosa basal en sangre, de creatinina y ácido úrico y de cifras de albúmina y colesterol disminuidas. Todo lo anteriormente expuesto puede ser consecuencia de la respuesta inflamatoria que se produce ante una enfermedad aguda, haciendo que se acelere la gluconeogénesis hepática, el catabolismo y la lipólisis, posiblemente las causantes de estas alteraciones (*Iglesias et al, 2011*).

Los predictores para presentar disfunción tiroidea durante el ingreso en nuestro estudio fueron: la edad, la creatinina y el índice de Barthel con el que los

pacientes eran dados de alta. Siendo la creatinina y la edad predictores positivos de disfunción tiroidea, a mayores cifras de creatinina y mayor edad de los pacientes de la muestra mayor posibilidad de presentar disfunción tiroidea durante el ingreso. Encontrando el índice de Barthel al alta como predictor negativo, a menor índice mayor posibilidad de presentar disfunción tiroidea, por lo tanto a mayor deterioro funcional del paciente mayor posibilidad de disfunción tiroidea.

1.5. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA

Nuestros resultados mostraron la relación entre la disfunción tiroidea y la mortalidad durante el ingreso. Algunos estudios sugieren que el descenso de TSH y el incremento de T4 se asocian con mayor mortalidad en pacientes ancianos (*Parle et al, 2001; Gussekloo et al, 2006; Waring et al, 2012*). No se ha observado relación significativa con ninguno de los intervalos de TSH ni de T4 en este estudio.

El porcentaje de pacientes que murieron con SEE durante la hospitalización fue casi seis veces superior que en los eutiroideos, asociándose fundamentalmente a la mortalidad el SEE tipo 1. Por lo tanto nuestros resultados al igual que otros como el estudio de Iervasi et al, (2003) y Tognini et al, (2010), confirman que la T3 baja es un predictor negativo de supervivencia a corto plazo. Y se podría plantear la inclusión de las determinaciones de T3 en las herramientas utilizadas para calcular el pronóstico de supervivencia o de gravedad a corto plazo en los pacientes geriátricos hospitalizados, al igual que se plantean en otros lugares como la UCI (*Plikat et al, 2007; Wang et al, 2012*).

La albúmina es un factor predictivo de mortalidad en los ancianos (*Volpato et al, 2001; Walter et al, 2001; Pilotto et al, 2008; Levine et al, 2007*). Nuestro estudio confirma la predicción de muerte durante la hospitalización en pacientes con enfermedad aguda y la relación existente entre la albúmina y la T3 (*Iglesias et al, 2009*).

Los dos parámetros anteriores eran el mejor predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes.

2. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO

En el seguimiento al mes de los pacientes que presentaban disfunción tiroidea al ingreso, mostró que la normalización de las hormonas tiroideas era un evento frecuente a corto plazo. El número de pacientes que se normalizaban era de aproximadamente el 35%, principalmente debido a la corrección del SEE. Las concentraciones medias de TSH y T4 aumentaban de forma significativa después del alta hospitalaria, aunque la media de la T3 se situaba en el límite inferior del rango considerado normal. Los niveles de TSH al ingreso, las concentraciones de albúmina al mes, eran las únicas variables relacionadas con la normalización al mes del alta hospitalaria, según el modelo de regresión múltiple.

Los test de función de hormonas tiroideas normalmente se ven alterados en el seno de las enfermedades agudas, principalmente las concentraciones de T3 baja, en ausencia de enfermedad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, con concentraciones normales de TSH y T4 (*Docter et al, 1993; Koenig, 2008*). Como se dijo en el estudio transversal existe una correlación negativa entre la T3 y la edad de los pacientes ingresados por enfermedad aguda. Las cifras bajas tanto de T3 como de albúmina, se correlacionaban también de forma negativa con la supervivencia durante el ingreso, por lo que ambos parámetros eran los predictores más importantes de mortalidad en nuestros pacientes durante la hospitalización.

Al mes del alta los pacientes que principalmente fueron seguidos y por lo tanto habían sobrevivido eran en su mayoría SEE diagnosticados al ingreso (~85%), lo que sugiere que la presencia de concentraciones de T3 baja durante la hospitalización no necesariamente determinan un peor pronóstico de supervivencia al alta hospitalaria, como concluye el estudio de Alfieri et al, (2013), donde se observó que las concentraciones de T3 al ingreso no eran predictores de mal pronóstico a largo plazo.

En nuestros pacientes del análisis de seguimiento al mes, las concentraciones medias de T4 y TSH al ingreso hospitalario se situaban dentro del intervalo considerado normal. A su vez encontrábamos concentraciones de T3 más altas en las mujeres que en los varones tanto al ingreso en la UGA como al alta de forma significativa. Esto se observa en otros estudios que publican un descenso en los niveles serológicos de T3 en los hombres eutiroideos y un incremento de la T3 en las mujeres eutiroideas conforme avanza la edad (*Seck et al, 1998*). La T3 se incrementaba en ambos sexos al mes del alta hospitalaria. La TSH y la T4 suelen ser normales en el SEE, aunque pueden existir casos de TSH baja y casos de T4 baja o normal en los distintos subtipos de SEE, con enfermedad aguda severa. De hecho en algunas ocasiones se pueden ver elevaciones transitorias de TSH sobre el rango de referencia hasta con niveles normales de T3 y T4 (*Docter et al, 1993; Adler y Wartofsky, 2007; Koenig, 2008*).

Éste es uno de los primeros estudios que analiza la evolución espontánea de la disfunción tiroidea en ancianos hospitalizados en un corto espacio de tiempo tras el alta. En pacientes adultos, los niveles de TSH y T4 se incrementan después del alta hospitalaria.

La normalización de la T3 no ocurría en todos nuestro pacientes, lo que sugiere que 1 mes quizás sea un espacio demasiado corto para que ver como los ancianos recuperan la normalidad de las hormonas tiroideas tras una enfermedad aguda severa.

Posiblemente la edad, la comorbilidad y la afectación a nivel funcional asociada, contribuyan a que no se normalice la T3 en estos pacientes.

Nuestros resultados muestran como la mayoría de los que se normalizaban al mes eran pacientes que tenían SEE al ingreso en la UGA, aproximadamente se normalizaban el 40%, el hipotiroidismo se normalizaba en un 11,7% y los hipertiroideos no se normalizaban ninguno. Esto se debe normalmente, a que los pacientes ancianos con enfermedad aguda presentan bajos niveles circulantes de T3 y un incremento en la rT3. Cuando la enfermedad se alarga en el tiempo o es severa, la secreción pulsátil

de TSH y los niveles de T4 circulantes también bajan. Haciendo que en el SEE existan cambios a nivel periférico y central del eje tiroideo (*Mebis et al, 2006*). Por lo que se ha visto que una deficiencia de TRH contribuye a que exista una TSH inapropiadamente “normal” o baja en pacientes con SEE, posiblemente al activarse citoquinas inflamatorias que actúan sobre el hipotálamo (*Koenig, 2008*). En nuestro estudio se ve como los pacientes durante el ingreso por enfermedad severa tenían niveles “normales” de TSH en el rango inferior, al igual que la T3 y que ambas se incrementaban al mes. Probablemente porque desaparece el efecto inflamatorio sobre estas hormonas al mejorar la enfermedad que les hizo ingresar, también porque al aumentar la TSH se incrementan las concentraciones de T3 y otro de los factores que contribuye a la normalización al mes es el incremento de los valores basales de albúmina, al recuperarse el estado de malnutrición y catabolismo elevado al que están sometidos los pacientes al ingreso.

Este estudio queda limitado porque tras el alta hospitalaria al mes no se revisaron las medicinas ni la comorbilidad asociada, no se recogió la mortalidad posterior al ingreso, ni tampoco se determinaron las concentraciones de rT3 al repetir la analítica.

3. DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

En el seguimiento a largo plazo de los pacientes que persistían con alteración de los test de función tiroidea tras el mes del alta hospitalaria, continuamos viendo como la disfunción que más se normalizaba era el SEE llegando aproximadamente a un 42% a los 3 meses, aunque se observa como aumentaba el hipotiroidismo subclínico en una proporción considerable a lo largo de los meses de seguimiento. Esto probablemente se deba a que como hemos dicho anteriormente con el paso del tiempo y la resolución del proceso agudo se ven incrementadas las concentraciones de TSH, no sólo como consecuencia de la edad, sino porque el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides se recupera tras el proceso agudo y la T3 vuelve a valores normales (*Warner y Beckett, 2010*). Muchos autores han publicado como los pacientes con enfermedad aguda y SEE tienen la media de las concentraciones de TSH disminuidas y una mayor tasa de supresión de la misma, por lo que tras la fase aguda ocurre un incremento transitorio de TSH. Esta elevación de TSH sugiere que los pacientes con SEE se encontraban en un estado de hipotiroidismo a nivel del organismo, durante el cual la capacidad de la hipófisis para responder estaba inhibida (*DeGroot, 2010*). No todos los pacientes con SEE responden igual al estímulo de la TRH sobre la hipófisis (*Vierhapper et al, 1982; Faber et al, 1987*). Las neuronas específicas de la TRH situadas en el núcleo periventricular del hipotálamo se requieren para estimular la síntesis de TSH por la hipófisis y regular la síntesis de hormonas periféricas (*Fliers et al, 2001; Fliers et al, 2006*). Pero se ha visto la pérdida de expresión de estos genes en las autopsias de los afectados por el SEE (*Fliers et al, 1997*).

En el estudio de Zargar et al, (2004) donde se siguieron a los pacientes ancianos hospitalizados a las tres semanas del alta y a los 6 meses, se observó como

un gran número persistían con la disfunción tras el seguimiento. En nuestro estudio era al mes y a los 3 meses donde observábamos las mayores frecuencias de normalización de los SEE.

El que persista aproximadamente el 23% de la muestra seguida a los 12 meses con SEE, posiblemente sea debido a la asociación de este síndrome con la patología crónica (*Zargar et al, 2004*), por la pérdida mantenida de expresión de las neuronas hipotalámicas específicas de la secreción de TRH por condiciones subóptimas de alimentación (*Morley, 2012*) o por el bajo o normal aporte de yodo en la dieta.

A lo largo del seguimiento sólo 4 pacientes desarrollaron enfermedad tiroidea franca, dentro de éstos un paciente hipotiroideo pasó a ser hipertiroideo. En el estudio de Parle et al, (1991) realizado en el Reino Unido sobre pacientes con TSH elevada seguidos a un año, recomiendan su seguimiento por el riesgo de progresión a disfunción tiroidea franca, al igual que otros autores como Vanderpump et al, (1995), tras realizar el seguimiento de la disfunción tiroidea a 20 años, Díez et al, (2005b), concluyen con la misma recomendación tras su análisis del hipotiroidismo subclínico y seguimiento entre los 12 y 72 meses.

No se observaron en nuestro estudio cambios en la autoinmunidad tiroidea, aunque partíamos en el estudio transversal al ingreso de una prevalencia baja. Posiblemente la autoinmunidad tiroidea no sólo se deba a la edad por sí misma, más bien sea la expresión de la edad asociada a la enfermedad, como concluye el artículo de Mariotti et al, (1998), ya que se conoce como los anticuerpos antitiroideos aumentan en los pacientes ancianos hospitalizados (*Szabolcs et al, 1995*).

Los valores de glucosa basal en sangre en nuestro estudio disminuían con respecto al ingreso con el paso de los meses, igual que se observaba en el análisis al mes, con aumento del colesterol, de la HDL y de la LDL y de las proteínas, marcadores de recuperación de la malnutrición a la que suelen estar sometidos los pacientes por el hecho de estar ingresados y por la enfermedad aguda.

En el 21% de la muestra se detectó hipotiroidismo subclínico en algún momento, al analizar los valores de TSH observamos como la mediana y la media en todos los casos se encontraba por debajo de 10 $\mu\text{U/ml}$. Esto nos hace reflexionar, puesto que son pacientes ambulantes sin sintomatología, que no estaban recibiendo tratamiento específico para su disfunción tiroidea, ni se les iniciaban suplementos de hormona tiroidea. Realmente no podemos saber si estamos ante una disfunción tiroidea o porque presenten una TSH por encima del rango considerado normal, tanto para ancianos como para jóvenes, podamos estar ante el caso de un sobrediagnóstico del hipotiroidismo subclínico, o como hemos dicho anteriormente porque estemos viendo la fase de recuperación del SEE. Boucai y Surks (2009), insisten en la necesidad de ajustar los límites de referencia de la TSH tanto por raza como por edad, para minimizar el diagnóstico de los pacientes con disfunción tiroidea.

Los pacientes que más se normalizaban a largo plazo, como en el estudio de seguimiento al mes, eran aquellos más jóvenes, en este caso obteniéndose significación estadística, los que tenían un mejor índice de Barthel, es decir menor deterioro funcional y los que tenían media de T4 libre al mes más elevada. Esta última determinación encontrándose como el único factor de normalización a largo plazo. Esto se puede explicar porque la mayoría de los pacientes seguidos presentaban SEE y precisaban de un aumento de la conversión de T4 a T3 para su normalización.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES GENERALES:

- El interés de determinar las hormonas tiroideas al ingreso hospitalario para la detección de alteraciones ocultas clínicas o subclínicas con posibilidad de actuar sobre ellas
- La importancia del seguimiento de la disfunción tiroidea no susceptible de tratamiento tras el alta hospitalaria

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS:

1. ESTUDIO TRANSVERSAL

- Tres cuartas partes de los pacientes ingresados en nuestra Unidad Geriátrica de Agudos presentaban disfunción tiroidea, a expensas fundamentalmente del SEE y en concreto del tipo 1
- La prevalencia total de disfunción tiroidea tras excluir el SEE fue de 14,4%
- La forma más frecuente de disfunción tiroidea fue el hipotiroidismo subclínico con un 7,5%, seguido del hipertiroidismo franco, el hipotiroidismo franco y por último el hipertiroidismo subclínico
- La autoinmunidad tiroidea era baja y más frecuentemente observada en los pacientes hipotiroideos
- La disfunción tiroidea está asociada con la edad, con la creatinina, con el deterioro funcional al alta y con la mortalidad
- Valores bajos de T3, encontrados en casi dos tercios de los pacientes, es un potente predictor de mortalidad en los pacientes ancianos hospitalizados, al igual que lo es el descenso de albumina

2. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO

- Aproximadamente el 35% de los pacientes ancianos hospitalizados por enfermedad aguda normalizan su función tiroidea al mes del alta
- La normalización es a expensas del SEE
- Los niveles de TSH al ingreso se correlacionan de forma negativa con la normalización de la disfunción tiroidea al mes del alta
- Los niveles de albúmina al mes se correlacionan de forma positiva con la normalización de la disfunción tiroidea al mes del alta

3. ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

- Aproximadamente el 40% de los pacientes con SEE al ingreso normalizan su función tiroidea a los 3 meses del alta hospitalaria
- Normalizan más su función tiroidea a lo largo del tiempo aquellos que tienen menor edad
- La media de T4 libre elevada al mes del alta hospitalaria es el único factor que predice la normalización a largo plazo de la muestra

BIBLIOGRAFÍA

1. Adler SM, Wartofsky L. The non-thyroidal illness syndrome. *Endocrinal Metab Clin North Am* 2007; 36(3):657-672. PMID: 17673123
2. Aggarwal N, Razvi S. Thyroid and aging or the aging thyroid? An evidence-based analysis of the literature. *J Thyroid Res* 2013; 13:8 páginas. PMID: 481287
3. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. The spectrum of thyroid disorders in a iodine-deficient community: The Pescopagano study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2):561-566. PMID: 10022416
4. Aizawa T, Ishihara M, Hashizuma K, Takasu N, Yamada T. Age-related changes of thyroid function and immunologic abnormalities in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37(10):944-948. PMID: 2794317
5. Alevizaki M, Synetou M, Xynpos K, Pappa T, Vemmos KN. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. *Eur J clin Invest* 2007; 37(8):651-657. PMID: 17635576
6. Alfieri W, Nisticò F, Borgogni T, Riello F, Cellei F, Mori C. Thyroid hormones as predictors of short- and long- term mortality in very old hospitalized patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(9):1122-1128. PMID: 23459207
7. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gaugh SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):1038-1042. PubMed: 10720036
8. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Lauberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3):1068-1072. PMID: 11889165

9. Anía Lafuente BJ, Suárez Almenara JL, Fernández-Burriel Tercero M, Guerra Hernández L, Betancort Mastrángelo C. Thyroid function in the aged admitted to a nursing home. *An Med Interna* 2000; 17(1):5-8. PMID: 10730397
10. Asvold BO, Bjoro T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(6):911-917. PMID: 22724581
11. Attia J, Marqetts P, Guyatt S. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. *Arch Intern Med* 1999; 159(7):658-65. PMID: 10218744
12. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks, Gabriely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4):1251-1254 (a). PMID:19158193
13. Atzmon G, Surks MI, Barzilai N, Gabriely I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12):4768-4775 (b). PMID: 19837933
14. Ayala C, Cózar MV, Rodríguez JR, Silva H, Pereira JL, García-Luna PP. Subclinical thyroid disease in institucionalised healthy geriatric population. *Med Clin (Barc)* 2001; 117(14):534-535. PMID: 11707219
15. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990; 150(4):785-787. PMID: 2109585
16. Bahemuka M, Hodkinson HM. Screening for hypothyroidism in elderly inpatients. *Br Med J* 1975; 2(5971):601-603. PMID: 1131632
17. Bao S, Oiknine R, Fisher SJ. Differentiating nonthyroidal illness syndrome from central hypothyroidism in the acutely ill hospitalized patient. *Endocrine* 2012; 42(3):758-760. PMID: 22536722

18. Bar-Andziak EE, Milewicz A, Jędrzejuk D, Arkowska A, Mieszczanawicz V, Krzyzanawska-Swiniarska B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in a large unselected population of elderly subjects in Poland-the "PolSenior" multicentre crossover study. *Endokrynol Pol* 2012; 63(5):346-355. PMID: 23115067
19. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM et al. American association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism endocrine practice. *Endocr Pract* 2002; 8(6):457-69. PMID: 15260011
20. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134(7):561-568. PMID:12803168
21. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the Sao Paulo Ageing and Health Study. *Cad Saude Publica* 2011; 27(1):155-161. PMID:21340114
22. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 2005; 71: 95-122. PMID: 16112266
23. Betancor E, Aguado R, Gómez-Carracedo A, Baztán JJ. Prevalence of thyroid dysfunction in hospitalized older persons. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(2): 77-79. PMID: 12225490
24. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137(11):904-914. PMID: 12458990
25. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6):2715-2726. PMID: 20392869

26. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(4):194-204. PMID: 23438834
27. Bossoni S, Cossi S, Marengoni A, De Martinis M, Calabrese P, Leonardi R, et al. Low T3 syndrome and outcome in elderly hospitalized geriatric patients. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(10):73-74 (a). PMID: 12508925
28. Bossoni S, Cossi S, Marengoni A, De Martinis M, Calabrese P, Leonardi R, et al. The negative role of subclinical thyrotoxicosis on the outcome of hospitalized geriatric patients. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(10):64-65 (b). PMID: 12508921
29. Bouanani M, Dietrich G, Hurez V, Kaveri SV, Del Rio M, Pau B et al. Age-related changes in specificity of human natural autoantibodies to thyroglobulin. *J Autoimmun* 1993; 6(5):639-648. PMID: 7694589
30. Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum thyrotropin (TSH) and free thyroxine (Free T4) are significantly influenced by race and age in an urban outpatient practice of medicine. *Clin endocrinol (Oxf)* 2009; 70(5):788-793. PMID: 18727705
31. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(1):1-8. PMID: 3011834
32. Brochman H, Bjoro T, Gaarder PI, Hason F, Frey HM. Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects: a randomized study in a Norwegian rural community (Naeroy). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 117(1):7-12. PMID: 3381628
33. Campbell AJ, Reinken J, Allan BC. Thyroid disease in the elderly in the community. *Age Ageing* 1981; 10(1):47-52. PMID: 7211562
34. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-534. PMID: 10695693

35. Canaris GJ, Tape TG, Wigton R. Thyroid disease awareness is associated with high rates of identifying subjects with previously undiagnosed thyroid dysfunction. *BMC Public Health* 2013; 13(351):1-7. PMID: 23590562
36. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295(9):1033-1041. PMID: 16507804
37. Casas Rodríguez J, Marquet Palomer R, Grifell Martín E, Benet Martí JM, Cortés Vargas P, Lucas A, et al. Thyrotropic hormone in an adult population seeking care at a primary health care center. *Med Clin (Barc)* 1990; 95(3):89-91. PMID: 2250526
38. Ceresini G, Ceda GP, Lauretani F, Maqqio M, Badinelli S, Guralnik JM, et al. Mild thyroid hormone excess is associated with a decreased physical function in elderly men. *Aging Male* 2011; 14(4):213-219. PMID: 2187391
39. Chen DY, Jing J, Scheneider PF, Chen TH. Comparison of the long-term efficacy of low dose ¹³¹I versus antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism. *Nucl Med Commun* 2009; 30(2):160-168. PMID:19194213
40. Chiovato L, Mariotti S, Pinchera A. Thyroid diseases in the elderly. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1997; 11(2):251-270. PMID: 9403122
41. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrin Metab* 1997; 82(2):329-334. PMID: 9024211
42. Chuang CC, Wang ST, Wang, Yu ML. Prevalence of thyroid dysfunction in the elderly of Taiwan. *Gerontology* 1998; 44(3):162-167. PMID: 9592689
43. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172(10):799-809. PMID: 22529182
44. Cook SE, Nebes RD, Halligan EM, Burmeister LA, Saxton JA, Ganguli M, et al. Memory impairment in elderly individuals with a mildly elevated serum TSH: the

- role of processing resources, depresión and cerebrovascular disease. *Aging, Neuropsychology and Cognition* 2002;9(3):175-183
45. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridway EC. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101(1):18-24. PMID: 6428290
 46. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345(4):260-265. PMID: 11474665
 47. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Endocrinol Metab* 2007; 92(1):3-9. PMID: 17209221
 48. Cooper DS, Biondi S. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379(9821):1142-1154. PMID: 22273398
 49. Corrales JJ, Alonso N, Cantón A, Galofré JC, Pérez A, Lajo T, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr* 2007;54(1):44-52
 50. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost effectiveness analysis. *JAMA* 1996; 276(4):285-292. PMID: 8656540
 51. Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhama LD, Okosieme OE. Serum thyrotropin at baseline predicts the natural course of subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(1):146-151. PMID: 22283624
 52. DeGroot LJ and Mayor. Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. *Am J Med* 1992; 93(5):558-564. PMID: 1142859
 53. DeGroot LJ. The non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Endocrinol Critical Illness* 2006; 22(1): 57-86

54. De Groot LJ. The non-thyroidal illness syndrome. Last Updated 2010;3:1-34
55. De Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011;165(4):545-554. PMID: 21768248
56. Delemer B, Aubert J-P, Landron F, Bouée S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(6):817-823. PMID: 23034782
57. Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Assadi M, Azizi F. The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, I. R. Iran. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(5):516-521. PMID: 21971483
58. Denham MJ, Wills EJ. A clinico-pathological survey of thyroid glands in old age. *Gerontology* 1980; 26(3):160-166. PMID: 7358285
59. Díez JJ. Hipotiroidismo en el paciente mayor. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1997; 32: 49-54
60. Díez JJ. La tirotoxicosis en el paciente anciano como problema clínico. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998; 33: 99-114 (a)
61. Díez JJ. Hypothyroidism in the elderly patient: its clinical significance and difficulties in diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)* 1998; 111(19):742-750 (b). PMID: 9922959
62. Díez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(5): 315-320. PMID: 11983726
63. Díez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 2003; 49(5):316-323 (a). PMID: 12920352

64. Díez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(8):480-485 (b). PMID: 14714269
65. Díez JJ, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in the elderly. *Med Clin (Barc)* 2005;124(11):437-438 (a). PMID: 15799856
66. Díez JJ, Iglesias P, Burman JD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4124-4127 (b). PMID: 15811925
67. Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: Changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39(5):499-518. PMID: 8252737
68. Dorevitch MI, Cossar RM, Bailey FJ, Bisset T, Lewis SJ, Wise LA, et al. The accuracy of self and informant ratings of physical functional capacity in the elderly. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(7):791-798. PMID: 1619459
69. Dörr M, Wolff B, Robinson DM, John V, Lüdemanna J, Merg W, et al. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):673-677. PMID:15522926
70. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)* 2011; 10(2):117-124. PMID: 21724536
71. Faber J, Kirkegaard C, Rasmussen B, Westh H, Busch-Sorensen M, Jensen IW. Pituitary-thyroid axis in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(2):315-320. PMID: 3597710
72. Farwell AP. Thyroid hormone therapy is not indicated in the majority of patients the sick euthyroid syndrome. *Endocr Pract* 2008;14(9):1180-1187. PMID: 19158057
73. Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20(5):478-484. PMID: 23974778

74. Fatourechi V, Klee GG, Grebe SK, Bahn RS, Brennan MD, Hay ID, et al. Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. *JAMA* 2003; 290(24):3195-3196. PMID: 14693871
75. Fliers E, Guldenaar S.E, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12):4032-4036. PMID: 9398708
76. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15(4):453-464. PMID: 11800517
77. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM, Swaab DF. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Prog Brain Res* 2006; 153: 189-207. PMID: 16876576
78. Formiga F, Padros G, Contra A, Corbelkla X, Pujol R, Octabaix Study Group. Thyroid status and functional and cognitive status at baseline and survival after 3 years of follow-up: the OCTABAIX study. *Eur J Endocrinol* 2013; 170(1):69-75. PMID: 24144964
79. Fortinsky P, Arnold AM, Psaty BM, Cappola AR. The natural history of subclinical hyperthyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. 82nd Annual Meeting of the American Thyroid Association;Quebec City, Canada; 29 september 2012.(Abstract)
80. Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A. the immunology of exceptional individuals: The lesson of centenarians. *Immunol Today* 1995; 16(1):12-16. PMID: 7880382
81. Frey A, Kroiss M, Berliner D, Seifert M, Allolio B, Güder G, et al. Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol* 2013; 168(1):300-305. PMID: 23041000

82. Galofré JC, García-Mayor RVG, Fluiters E, Fernández-Calvet L, Rego A, Páramo C, et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 1994; 6(2):49-54. PMID: 7536450
83. Galofré JC. Management of subclinical hyperthyroidism. *Rev Med Univ Navarra* 2007; 51(1):18-22. PMID:17555116
84. Gambert SR, Escher JE. Atypical presentation of endocrine disorders in the elderly. *Geriatrics* 1988; 43(7):69-78. PMID: 3384339
85. Gan EH, Pearce SH. The thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10):3438-3449. PMID: 22865905
86. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and The American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22(12):1200-1235. PMID: 22954017
87. García L, Guerrero F, Ortego J. Hipotiroidismo. *Medicine* 2001; 8 (18): 947-955 (a)
88. García S, Tabeada M, Álvarez P. Disfunción tiroidea subclínica. *Medifam* 2001; 11: 253-264 (b)
89. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126(9):1040-1049. PMID: 22821943
90. Gillis S, Kozak R, Durante M, Weksler ME. Immunological studies of aging. *J Clin Invest* 1981; 67(4):937-942. PMID: 6970755
91. Goldberg TH, Chavin SI. Preventive medicine and screening in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(3):344-354. PMID: 9063282

92. Gordin A, Lamberg BA. Spontaneous hypothyroidism in symptomless autoimmune thyroiditis. A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 15(6):537-543. PMID: 6799233
93. Gupta A, Haboubi N, Thomas P. Screening for thyroid dysfunction in the elderly. *Arch Intern Med* 2001;161(1):130. PMID: 11146718
94. Gussekloo J, Van Exel E, de Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292(21):2591-2599. PMID: 15572717
95. Gussekloo J, Van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG, et al. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the "Leiden 85-plus Study". *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(2):90-96. PMID: 16440564
96. Hackett E, Beech M, Forbes IJ. Thyroglobulin antibodies in patients without clinical disease of the thyroid gland. *Lancet* 1960; 2(7147):402-404. PMID: 13830708
97. Heima NE, Eekhoff EM, Oosterwerff MM, Lips PT, Van Schoor NM, Simsek S. Thyroid function and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2012; 168(1):59-65. PMID: 23093697
98. Helfand M, Crapo LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1990; 112(11):840-849. PMID: 2111649
99. Hijmans W, Radl J, Bottazzo GF, Doniach D. Autoantibodies in highly aged humans. *Mech Ageing Dev* 1984; 26(1):83-89. PMID: 6748758
100. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):489-499. PMID: 11836274

101. Horáček J, Dusilová Sulková S, Kubisová M, Safránek R, Malířová E, Kalousová M, et al. Thyroid hormone abnormalities in hemodialyzed patients: low triiodothyronine as well as high reverse triiodothyronine are associated with increased mortality. *Physiol Res* 2012; 61(5):495-501. PMID: 22881233
102. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3221-3226. PMID: 12107228
103. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clinical Endocrinol Metab* 2013;98(2):533-540. PMID: 23162099
104. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003; 107(5):708-713. PMID: 12578873
105. Iglesias P. Repercusiones del tratamiento con amiodarona sobre la función tiroidea y su manejo actual. *Endocrinol Nutr* 2007;54(7):354-370
106. Iglesias P, Muñoz A, Prado F, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, et al. Alterations in thyroid function tests in aged hospitalised patients: Prevalence, aetiology, and clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(6):961-967. PMID: 18793343
107. Iglesias P, Muñoz A, Prado F, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, et al. Serum thyrotropin concentration is an early marker of normalization of low triiodothyronine syndrome in aged hospitalized patients after discharge. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(9):607-611. PMID: 20190556
108. Iglesias P, Polini A, Muñoz A, Dardano A, Prado F, Castiglioni M, et al. Fasting hyperglycaemia and in-hospital mortality in elderly population. *Int J Clin Pract* 2011; 65(3):308-313. PMID: 21314868

109. Iglesias P, Olea T, Vega-Cabrera C, Heras M, Bajo MA, Del Peso G, et al. Thyroid function tests in acute kidney injury. *J Nephrol* 2013; 26(1):164-172 (a). PMID: 22419237
110. Iglesias P, Ridruejo E, Muñoz A, Prado F, Macías MC, Guerrero MT, et al. Thyroid function tests and mortality in aged hospitalized patients: a 7-year prospective observacional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12):4683-4690 (b). PMID: 2417920
111. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3365-3370. PMID: 15240616
112. Jayme JJ, Landerson PW. Subclinical thyroid dysfunction in the elderly. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5(2):79-86. PMID: 18407192
113. Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(4):545-554. PMID: 21768248
114. Kahaly GS, Nieswandt J, Mohr-Kahaly S. Cardiac risk of hyperthyroidism in the elderly. *Thyroid* 1998;8(12):1165-1169. PMID: 9920373
115. Kaplan MM, Larsen PR, Crantz FR, Dzau VJ, Rossing T, Haddon JE. Prevalence of abnormal thyroid function test in patients with acute medical illness. *Am J Med* 1982;72(1):9-16. PMID: 6800256
116. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10):3663-3675. PMID: 19737920

117. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, Yilmaz M, Cildag O. Correlates of nonthyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007; 101(7):1439-1446. PMID: 17346957
118. Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(4):763-775. PMID: 9429859
119. Klein I. Subclinical hypothyroidism-just a high serum thyrotropin (TSH) concentration or something else?. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2):508-510. PMID: 23390261
120. Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(3):361-367. PMID: 10469017
121. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovensen L, Perrild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(4):458-491. PMID: 11022194
122. Koenig RJ. Modelig the nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15(5):466-469. PMID: 18769221
123. Kundra P, Burman KD. The effect of medications on thyroid function tests. *Med Clin North Am* 2012; 96(2):283-295. PMID: 22443976
124. Kunitake JM, Pekary AE, Hershman JM. Aging and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In Morley JE and Korenman SG. *Endocrinol Metab Elderly*, Boston MA: Blackwell Scientific Publications 1992; 92-110
125. Ladenson PW. Thyroid hormone analogues: ready for prime time. *Thyroid* 2011; 21(2):101-102. PMID: 21275763
126. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160(11):1573-1575. PMID: 10847249

127. Lauberg P, Pedersen KM, Hereidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3):765-769. PMID: 9506723
128. Lauberg P, Andersen S, Carle A, Karmisholt J, Knudsen N, Pedersen JB et al. The TSH upper reference limit: where are we at?. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(4):232:239. PMID: 21301488
129. Lee JS, Buzková P, Fink HA, Vu J, Carbone L, Chen Z, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* 2010; 170(21):1876-1883. PMID: 21098345
130. Legakis I, Manousaki M, Detsi S, Nikita D. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase (TPO) and anti-thyroglobulin (Tg) antibodies in outpatients hospital setting in an area with sufficient iodine intake: influence of age and sex. *Acta Med Iran* 2013; 51(1):25-34. PMID: 23456581
131. Levine SK, Sachs GA, Jin L, Meltzer D. A prognostic model for 1-year mortality in older adults after hospital discharge. *Am J Med* 2007;120 (5):455-460. PMID: 17466658
132. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *Med Clin North Am* 1991; 75(1):151-167. PMID: 1987440
133. Lewis VM, Twomey JJ, Bealmear P, Goldstein G, Good RA. Age, thymic involution and circulating thymic hormone activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47(1); 145-150. PMID: 263654
134. Li Y, Teng D, Shan Z, Tenq X, Guan H, Yu X, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5):1751-1757. PMID: 18270254

135. Lin MC, Hsu FM, Bee YS, Ger LP. Age influences the severity of Graves' ophthalmopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 2008; 24(6):283-288. PMID:18635413
136. Livingston EH, Hershman JM, Sawin CT, Yoshikawa TT. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid tests in older hospitalized and ambulatory persons. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35(2):109-114. PMID: 3805552
137. Luboshitzky R, Oberman AS, Kaufman N, Reichman N, Flatau E. Prevalence of cognitive dysfunction and hypothyroidism in an elderly community population. *Isr J Med Sci* 1996; 32(1):60-65. PMID: 8550351
138. Lucas A, Julián MT, Cantón A, Catell C, Casamitjana R, Martínez-Cáceres EM, et al. Undiagnosed thyroid dysfunction, thyroid antibodies, and iodine excretion in a Mediterranean population. *Endocrine* 2010; 38(3):391-396. PMID: 20972723
139. Mafrica F, Fodale V. Thyroid function, Alzheimer's disease and postoperative cognitive dysfunction: a tale of dangerous liaisons?. *J Alzheimers Dis* 2008; 14(1):95-105. PMID: 18525131
140. Maldonado LS, Murata GH, Hershman JM, Braunstein GD. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill?. *Thyroid* 1992; 2(2):119-123. PMID: 1525579
141. Manciet G, Dartigues JF, Decamps A, Berbege-Gateau P, Letenneur L, Latapie MJ, et al. The PAQUID survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the southwest of France. *Age and Ageing* 1995; 24(3):235-24. PMID: 764545
142. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993; 119(6):492-502. PMID: 8357116

143. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, Caturegli P, Monti D, Cossarizza A, et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992; 339(8808):1506-1508. PMID: 1351187
144. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16(6):686-715. PMID: 8747831
145. Mariotti S, Chiovato L, Franceschi C, Pinchera A. Thyroid autoimmunity and aging. *Exp Gerontol* 1998; 33(6):535-541. PMID: 9789731
146. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10):4585-4590. PMID: 11600507
147. Mebis L, Debaveye Y, Visse TJ, Van den Berghe G. Changes within the thyroid axis during the course of critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4):807-821. PMID: 17127148
148. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007; 167(14):1533-1538. PMID: 17646608
149. Meyers B, Gionet M, Abreau C. Iodine intake propably affects the incidence of hypothyroidism and Hashimoto thyroiditis in elderly women. *J Nucl Med* 1986; 27:909
150. Miguel Bayarri V, Borrás Palle S, Murcia Llácer B, Sancho Chinesta S, Málaga López A, Solá Izquierdo E, et al. Prevalence and prognosis significance of euthyroid sick syndrome in critical illness. *Rev Clin Esp* 2001; 201(10):572-574. PMID: 11817223
151. Mingote E, Meroño T, Rujelman R, Marquez A, Fossati P, Gurfinkiel M, et al. High TSH and low T4 as prognostic markers in older patients. *Hormones (Athens)* 2012; 11 (3):350-355. PMID: 22908068

152. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas* 2011; 70(1):5-9. PMID: 21719219
153. Mokshagundam S and Barzel US. Thyroid disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41(12):1361-1369. PMID: 8227920
154. Moon JH, Park YJ, Kim TH, Han JW, Choi SH, Lim S, et al. Lower-but-normal serum TSH level is associated with the development or progression of cognitive impairment in elderly: Korean longitudinal study on health and aging (KloSHA). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2):424-432. PMID: 24285689
155. Morley JE. Undernutrition in older adults. *Fam Pract* 2012;29(1):89-93
156. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1996; 101(5):461-467. PMID: 8948268
157. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3):852-861. PMID: 22238391
158. Orth DN, Shelton RC, Nicholson WE, Beck-Peccoz P, Tomarken AJ, Persani L, et al. Serum thyrotropin concentrations and bioactivity during sleep deprivation in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(1):77-83. PMID: 11146761
159. Papaleontiou M, Haymart MR. Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly. *Med Clin North Am* 2012; 96(2):297-310. PMID: 22443977
160. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34(1):77-83. PMID: 2004476

161. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10 year cohort study. *Lancet* 2001; 358(9285):861-865. PMID: 11567699
162. Park Y J, Lee E J, Lee Y J, Choi SH, Park JH, Lee SB, et al., Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2010; 50(3):68-73. PMID: 19545916
163. Pedreira C, Robles F. Disfunción tiroidea subclínica en el anciano. *SEMERGEN* 2003;29(11):567-72
164. Peeters RP, Van Toor H, Klootwijk W, de Rijke YB, Kuiper GG, Uitterlinden AG, et al. Polymorphisms in thyroid hormones pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6):2880-2888. PMID: 12788902
165. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascaville L, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res* 2008; 11(1):151-161. PMID: 18173367
166. Pinchera A, Mariotti S, Barbesino G, Bechi R, Sansoni P, Fagiolo U et al. Thyroid autoimmunity and ageing. *Horm Res* 1995; 43(1-3): 64-68. PMID: 7721264
167. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Lervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2005; 118(2):132-136. PMID: 15694896
168. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Schölmerich J, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal

- illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism* 2007; 56(2):239-244. PMID: 17224339
169. Real JT, Ascaso JF. Hyperthyroidism in the aged. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(20):784-787. PMID: 12049696
 170. Reed Larsen P, Terry F. Fisiología del tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiorideos. Williams. Tratado de Endocrinología 2004; (10): 386-388
 171. Rehman SV, Cope DW, Senseney AD, Brezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. *South Med J* 2005; 98(5):543-549. PMID: 15954511
 172. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363(9411): 793-803. PMID: 15016491
 173. Robles F, Sanz F, Beltrán M, López JM. Hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico en el anciano. *Rev Esp Geriatria y Gerontología* 2003; 38(2): 110-115
 174. Robuschi G, Safran M, Braverman LE, Gnudi, Roti E. Hypothyroidism in the elderly. *Endocr Rev* 1987; 8(2):142-153. PMID: 3301318
 175. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(14):1152-1159. PMID:18804743
 176. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304(12):1365-1374. PMID: 20858880
 177. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(5):685-688. PMID: 20447066

178. Rotman-Pikielny P, Borondin O, Zissin R, Ness-Abramof R, Levy Y. Newly diagnosed thyrotoxicosis in hospitalized patients: clinical characteristics. Q J M 2008; 101(11):871-874. PMID: 18772151
179. Salgado A, Guillén F, Ruipérez I. Demografía del envejecimiento. Valoración funcional. Manual de Geriatria. 3ª edición. Barcelona. Editorial Masson 2002; 3-15: 237-247 (a)
180. Salgado A, Guillén F, Ruipérez I. Demografía del envejecimiento. Valoración mental. Manual de Geriatria. 3ª edición. Barcelona. Editorial Masson 2002; 3-15: 247-256 (b)
181. Salvador J, Caso E, Gálvez MA, Arnao MDR, Gómez A. Hipotiroidismo en el anciano. Rev Esp Geriatr y Gerontol 1989; 23: 188-194
182. Sattar A, Asif N, Dawood M, Rafi T, et al. Euthyroid Sick Syndrome. JPMA 2003; 53(6):
183. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid:increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. JAMA 1979; 242(3):247-250. PMID: 448912
184. Sawin CT, Bigos ST, Land S, Bacharach P. The aging thyroid. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. Am J Med 1985; 79(5):591-595 (a). PMID: 4061471
185. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. Arch Intern Med 1985; 145(8):1386-1388 (b). PMID: 4026469
186. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994; 331(19):1249-1252. PMID: 7935681
187. Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly

- men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1):195-202. PMID:14751578
188. Seck T, Scheidt-Nave C, Ziegler R, Pfeilsschifter J. Positive association between circulating free thyroxine and insulin-like growth factor I concentrations in euthyroid elderly individuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(3):361-366. PMID: 9578828
 189. Sender MJ, Vernet M, Pérez S. Enfermedad funcional tiroidea en la población de edad avanzada. *Aten Primaria* 2004;34:192-197
 190. Simons RJ, Simon JM, Demers LM, Santen RJ. Thyroid dysfunction in elderly hospitalized patients. Effects of age and severity of illness. *Arch Intern Med* 1990; 150(6): 1249-1253. PMID: 2353857
 191. Singer RB. Mortality in a complete 4-year follow up of 85-year-old residents of Leiden, classified by serum level of thyrotropin and thyroxine. *J Insur Med* 2006; 38(1):14-19. PMID: 16642639
 192. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4):1342-1345. PMID: 19126628
 193. Somwaru LL, Arnold AM, Cappola AR. Predictors of thyroid hormone initiation in older adults: results from the cardiovascular health study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(7):809-814. PMID: 21628677
 194. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (6):1962-1969. PMID: 22438233

195. Song YM, Ho WM, Tsou CT, Wang JJ, Lin WH, Wang YS, et al. Abnormal thyroid hormone levels in critical nonthyroidal illness. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1991; 47(4):242-248. PMID: 1646673
196. Stathatos N, Wartofsky L. Managing subclinical hypothyroidism in women. *Womens Health Primary Care* 2002; 5:239-246
197. Sundbeck G, Eden S, Jagenburg R, Lindstedt G. Thyroid dysfunction in 85-year-old men and women. Influence of non-thyroidal illness and drug treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125(5):475-486. PMID: 1684684
198. Sundbeck G, Eden S, Jagenburg R, Lundberg PA, Lindstedt G. Prevalence of serum antithyroid peroxidase antibodies in 85-years-old women and men. *Clin Chem* 1995; 41(5): 707-712. PMID: 7729049
199. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291(2):228-238. PMID: 14722150
200. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. Controversy in clinical endocrinology: the thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5489-5496. PMID: 1614836
201. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum TSH and antithyroid antibodies in the United States population; implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9):4575-4582. PMID: 17911171
202. Surks MI, Boucai L. Age-and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2):496-502. PMID: 19965925
203. Szabolcs I, Bernard W, Horster FA. Thyroid autoantibodies in hospitalized chronic geriatric patients: Prevalence, effects of age, nonthyroidal clinical state and thyroid function. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43(6):670-673. PMID: 7775728

204. Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20(5):455-459. PMID: 23974775
205. Toft AD. Clinical practice. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345(7):512-516. PMID: 11519506
206. Tognini S, Marchini F, Dardano A, Polini A, Terdeghini M, Castiglioni M, et al. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population. *Age Ageing* 2010; 39(1):46-50. PMID: 19917633
207. Tomer A, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; 24(5):694-717. PMID: 14570752
208. Trivalle C, Daucet J, Chassaqne P, Landrin J, Kadni N, Menard JF, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(1):50-53. PMID: 8537590
209. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7(6):481-493. PMID: 598014
210. Tunbridge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282(6260):258-262. PMID: 6779977
211. Turner M, Camacho X, Fischer H, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342: d2238. PMID: 21527461
212. Van Den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12):6403-6409. PMID: 16174720
213. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disease in the community: a twenty-year

- follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1): 55-68.
PMID: 7641412
214. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5):1344-1351. PMID: 21346066
 215. Vexiau P, Perez-Castiglioni P, Socie G, Devergie A, Toubert ME, et al. The "euthyroid sick syndrome": incidence, risk factors and prognostic value soon after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1993; 85(4):778-782. PMID: 7918043
 216. Vierhapper H, Laggner A, Waldhausl W, Grubeck-Loebenstein B, Kleinberger G. Impaired secretion of TSH in critically ill patients with "low T4-syndrome". *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 101(4):542-549. PMID: 6818804
 217. Vila L. Prevención y control de la deficiencia de yodo en España. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82:371-377
 218. Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, Bauer DC, Kerarney PM, Gussekloo J, et al. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly. *Thyroid* 2014; 24(2):208-214. PMID: 23941540
 219. Visser WE, Visser JT, Peeters RP. Thyroid disorders in older adults. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(2): 287-303. PMID: 23702402
 220. Volpato S, Leveille SG, Corti MC, Harris TB, Guralnik JM. The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1142-1147. PMID: 11559371
 221. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, Ludemann J, Nauck M, John U. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2005; 15(3):279-285. PMID: 15785248

222. Völzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dörr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7):2421-2429. PMID: 17473067
223. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O`Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-years, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3):1095-1104. PMID: 20097710
224. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001; 285(23):2987-2994. PMID: 11410097
225. Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S, Ge J. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Crit Care* 2012; 16(1):R11. PMID: 22257427
226. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanayer AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(6):911-918. PMID: 22187968
227. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010; 205(1):1-13. PMID: 20016054
228. Wartofsky L, Dickey RA. Controversy in clinical endocrinology: the evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5483-5488. PMID: 16148345
229. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Puri G, Hankey GJ, Flicker L, et al. Higher free thyroxine levels predict increased incidence of dementia in older

- men: the Health in men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12):2230-2237. PMID: 22977271
230. Zargar AH, Ganie MA, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI, Wani AI, et al. Prevalence and pattern of sick euthyroid syndrome in acute and chronic non-thyroidal illness-its relationship with severity and outcome of the disorder. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 27-31. PMID: 15633715
231. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, Babcock WD, D'Alessandro A, Dec GW, et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations. *Circulation* 2002; 106(7):836-841. PMID: 12176957

PUBLICACIONES REALIZADAS SOBRE ESTE ESTUDIO:

1. Iglesias P, Muñoz A, Prado F, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, et al. Alterations in thyroid function tests in aged hospitalised patients: Prevalence, aetiology, and clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(6):961-967. PMID: 18793343
2. Iglesias P, Muñoz A, Prado F, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, et al. Serum thyrotropin concentration is an early marker of normalization of low triiodothyronine syndrome in aged hospitalized patients after discharge. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(9):607-611. PMID: 20190556
3. Iglesias P, Polini A, Muñoz A, Dardano A, Prado F, Castiglioni M, et al. Fasting hyperglycaemia and in-hospital mortality in elderly population. *Int J Clin Pract* 2011; 65(3):308-313. PMID: 21314868

SUMMARY

INTRODUCTION

Thyroid dysfunction affects a significant portion of the general population (*Canaris et al, 2000; Hollowell et al, 2002*). Epidemiological studies performed in the last years have shown that the prevalence of hypothyroidism ranges between 1 and 7% (*Tunbridge et al, 1977; Sawin et al, 1985b; Canaris et al, 2000; Hollowell et al, 2002*). Most studies have also found a higher prevalence of hypothyroidism in women, increasing with age. Prevalence of hyperthyroidism has been found to range 0,5-3,0% (*Tunbridge et al, 1977; Mariotti et al, 1995; Hollowell et al, 2002; Díez, 2002*). This prevalence is higher than 5% when considering the subclinical hyperthyroidism (*Aghini-Lombardi et al, 1999*). Also in this case the prevalence is more elevated in women and increases in elderly population (*Knudsen et al, 1999; Chuang et al, 1998*).

Thyroid disorders in the elderly are associated with significant morbidity if they are not treated (*Rehman et al, 2005*). Several studies have related thyroid status with morbidity and mortality in old age (*Bossoni et al, 2002 b; Bossoni et al, 2002 a; Gussekloo et al, 2004*). An abnormally low levels of thyrotropin (TSH), low levels of free triiodothyronine (FT3) or elevated levels of free thyroxine (FT4) were associated with increased mortality rate; and, on the contrary, a higher TSH level was associated with a lower mortality (*Gussekloo et al, 2006; Gusseklo et al, 2004*).

Natural evolution of thyroid dysfunction associated to hospitalization in aged patients who survive after discharge for acute illness is not known.

We performed a cross-sectional descriptive study in a large cohort of elderly patients admitted to our hospital for an acute disease. The aim has been to assess the prevalence (previously known and unknown) and the aetiology of thyroid dysfunction in this population, as well as to study the relationship between the presence of thyroid dysfunction and mortality during hospitalization in these patients. The other aim has been to assess the short and long term spontaneous evolution of alterations in thyroid function tests after discharge in aged hospitalized patients and establish whether there is any clinical or analytical parameter that could be related to the normalization of thyroid function in these patients.

OBJETIVES

To determine the prevalence of thyroid dysfunction, autoimmunity and etiology in patients admitted in Geriatric unit

To demonstrate the association of thyroid dysfunction with morbidity and mortality

To assess the thyroid dysfunction at admission, the short and long term

PATIENTS AND METHODS

Patients

A descriptive, observational, cross-sectional study including all patients older than 65 years that were hospitalized during 2005 was carried out. After that a prospective study including all patients with alterations in thyroid function tests without any specific treatment ensured was carried out to follow-up 1, 3, 6, 12 months after discharge. All admitted patients in our geriatric unit were included in the study regardless of the cause of hospitalization. A detailed clinical history, review of the previous case record, and complete physical examination were performed in every patient. Functional status at entry and at discharge was evaluated by using the modified version of Barthel index. This index evaluates 10 basic activities of everyday life with a score that ranges from 0 (maximal dependence) to 100 (maximal independence). Mental status was evaluated by using the Scale of Cruz Roja Mental, with a score from 0 (normal cognitive function) to 5 (severe cognitive impairment). All deaths during hospitalization were registered. This study was approved by our local ethical committee and informed consent was signed by subjects prior to participation in the study.

Assessment of thyroid function

Thyroid dysfunction was assessed by measuring serum concentrations of thyrotropin (TSH), free thyroxine (FT4), and free triiodothyronine (FT3). Thyroid autoimmune status was evaluated through thyroid peroxidase (TPO) and thyroglobulin (Tg) antibodies (Ab) quantification. Patients were classified according to the type and severity of thyroid dysfunction in clinical hyperthyroidism, subclinical hyperthyroidism, clinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, and euthyroid sick syndrome

(ESS). We evaluated the total prevalence of thyroid dysfunction (previously known and newly diagnosed) and that detected by this study (newly diagnosed).

Hormone assays

TSH, FT4, and FT3 serum concentrations were measured in all patients. Fasting samples of venous blood were obtained from an antecubital vein between 08:30 and 09:00 hours. Blood samples were centrifuged immediately and the serum was stored at -20°C until assayed. Serum TSH, FT4, and FT3 were measured by an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) by using an E170 analyzer (Roche Diagnostics). The sensitivity of the TSH, FT4 and FT3 assays was 0,005 $\mu\text{U/ml}$, 0,3 pmol/l, and 0,4 pmol/l, respectively. Values of reference were: TSH 0,4-5,0 $\mu\text{U/ml}$; FT4 11-23 pmol/l, and FT3 3,9-6,8 pmol/l. Thyroid autoimmune status was studied by the measurement of serum levels of TPOAb and TGAb using an enzyme linked immunosorbent assay (ImmuLisa, Immco Diagnostics). Positivity for TPOAb and TGAb was considered when the title of these autoantibodies was at least 150 U/mL and 50 U/mL, respectively.

Criteria for diagnosis

Overt hypothyroidism was diagnosed when patients showed simultaneously low serum concentrations of FT4 and high TSH levels. Subclinical hypothyroidism was considered in the presence of high TSH levels with normal FT4. Overt hyperthyroidism was diagnosed when patients showed high FT4 and/or FT3 levels with suppressed TSH serum concentrations ($<0.4\text{ }\mu\text{U/ml}$). Subclinical hyperthyroidism was diagnosed in the presence of low TSH levels with normal FT4 and FT3 levels. ESS patients were classified in 6 types according to their FT4 and FT3 values: 4 of them with low FT3 and low or normal FT4 levels (type 1, normal TSH and FT4; type 2, low TSH and normal FT4; type 3, low TSH and low FT4; and type 4, normal TSH and low T4) and 2 with high FT4, and low or normal FT3 (type 5, normal TSH and FT3; and type 6, normal TSH and low FT3). Secondary or central hypothyroidism was diagnosed when low FT4 levels and low or normal-low TSH levels were associated with a hypothalamic-hypophyseal lesion. The aetiology of hypothyroidism and hyperthyroidism in every patient was determined taking into account the clinical, analytical, and morphological data at the time of diagnosis.

Statistical analysis

For quantitative variables, results are expressed as mean \pm SD for normally distributed data, and as median (range) for nonparametric data. Adjustment to normal distribution was tested by the Kolmogorov test. Categorical variables are described as percentages. For comparisons of means between two groups of subjects the Student *t*-test was used for normally distributed data, and the Mann-Whitney test was employed for nonparametric data. For ratio comparisons the chi-square test was used. Correlations between quantitative variables were assessed using Pearson's correlation analysis. Models of logistic regression analysis were used to assess thyroid dysfunction and mortality during hospitalization and normalization of thyroid function after discharge as a function of several quantitative and qualitative variables. Differences were considered significant when $p < 0,05$.

RESULTS*Clinical features and analytical data*

A group of 450 patients [279 women (62%), mean age \pm SD 86,25 \pm 6,55 years, and 171 men (38%), 84,36 \pm 6,46 years] admitted to our geriatric unit from May 2005 to April 2006 were studied. 26,1% of them were diabetic and 55,6% were hypertensive. The percentage of smokers was minimal (2,2%). The prevalence of hypertension ($p < 0,001$) and smoking ($p < 0,01$) was higher in men than in women (table 11). In this population women were older ($p < 0,05$) than men. Male patients showed higher levels of serum creatinine concentrations ($p < 0,001$) (table 15) and lower levels of HDL cholesterol ($p < 0,05$), triglycerides ($p < 0,01$) (table 14), and FT4 ($p < 0,01$) (table 16) than females.

Prevalence of thyroid dysfunction

Twenty two patients (4,9%, 20 women) showed previously known thyroid dysfunction (table 17). Known overt thyroid dysfunction was more prevalent than known subclinical thyroid dysfunction (1,8% vs 0,7% in hypothyroidism and 2,0% vs 0,4% in hyperthyroidism). Thyroid dysfunction was clearly more frequent in females than in males (7,2% vs 1,2%, $p < 0,01$). We did not find any male patient with known hypothyroidism (table 17).

The total prevalence of thyroid dysfunction, including the ESS, was 74,4% (n=335). ESS was the type of thyroid dysfunction more frequently observed (n=282, 62,7%). Of those, type 1 ESS was the most common (n= 240, 85,1%) followed by type 2 (n=21, 7,4%), type 3 (n=1, 0,4%), type 4 (n=7, 2,5%), type 5 (n=7, 2,5%), type 6 (n=6, 2,1%) (table 19). After excluding patients with ESS, 65 patients (14,4%) showed thyroid dysfunction (table 20). Subclinical thyroid dysfunction was more frequently seen than overt thyroid dysfunction only in hypothyroidism (6% vs 2,9% in thyroid hypofunction and 3,8% vs 1,8% in thyroid hyperfunction). The prevalence of thyroid dysfunction was higher between women than men (17,2% vs 9,9%, $p<,05$).

Thyroid autoimmunity

Thyroid autoimmunity was measured in 431 patients (95,8%). TPOAb and TGAb were positive in 4,2% and 2,8% of patients, respectively. Thyroid autoimmunity was more frequently observed in hypo- than hyperthyroid patients ($p<,001$). No significant differences in autoimmunity according to sex were found. Only a minority of the patients (0,7%) were positive for both autoantibodies (table 21).

Aetiology of thyroid dysfunction

Autoimmune thyroiditis was the aetiology of hypothyroidism (subclinical and overt) in 10 patients (25,0%). Eight out of 10 patients showed no goitre, whereas 2 patients exhibited the goitrous form of autoimmune thyroiditis. Silent thyroiditis was the aetiology in 5 patients (12,5%), 1 patient showed post thyroidectomy hypothyroidism and 1 patient showed central hypothyroidism (2,5%). 57,5% of the patients showed a nonautoimmune hypothyroidism, without goitre, probably due to a chronic atrophic thyroiditis (table 22). Toxic multinodular goitre (n=6, 24%) was the most common aetiology in patients with hyperthyroidism, followed by Graves' disease (n=4, 16%) and 1 patient with toxic thyroid adenoma (n=1, 4%). In 14 hyperthyroid patients (56%) the aetiology could not be determined (table 23).

Thyroid dysfunction and associated diseases

The presence of thyroid dysfunction was positively associated with the age of the patients ($T=4,085$; 448gl [CI 95%; 4,32-1,51], $p<,001$) (figure 1). Patients with thyroid

dysfunction were significantly older than subjects without thyroid dysfunction ($86,3 \pm 6,4$ yr vs $83,4 \pm 6,7$ yr, $p < ,001$) and a negative correlation between age and FT3

($r = -0,212$, $p < ,001$) was found (figure 2). However, we could not find any association between thyroid dysfunction and the presence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and vascular, tumoral, and autoimmune disease. There was a relationship between the presence of thyroid dysfunction (mainly ESS) and the use of diuretics ($p < ,001$), hypothyroidism and use of amiodarone ($p < ,01$), hyperthyroidism and use of anticoagulants ($p < ,05$).

There was a relationship between thyroid dysfunction and the seriousness of the illness assessed by Barthel index at admission ($p < ,05$) and at discharge ($p < ,001$), and cognitive impairment ($p < ,001$). A higher number of patients with total or high dependency at discharge was observed in the group with thyroid dysfunction compared with euthyroid group ($p < ,05$). The percentage of patients with total or high dependency at discharge was significantly more elevated in ESS patients than in hypothyroid, hyperthyroid, and euthyroid groups (44,6%, 38,2%, 26,3%, and 33%, respectively, $p < ,05$). Patients with thyroid dysfunction lived more in nursing homes ($p < ,05$) (table 35).

A logistic regression analysis was performed to study the influence of several covariates with the presence of thyroid dysfunction during hospitalization. The model included clinical (age, sex, Barthel index at admission and discharge and cognitive state at admission) and analytical (serum levels of glucose, cholesterol, creatinine, uric acid, total proteins, albumin) data. This model showed that age, serum levels of creatinine and Barthel index at admission, were independent predictors of thyroid dysfunction during hospitalization in our population (table 36).

Thyroid dysfunction and mortality

Sixty nine patients (15,3%) died during hospitalization. Thyroid dysfunction was associated to mortality during hospital stay ($p < ,001$). This association was essentially related to the presence of ESS ($p < ,001$). In fact, 20,2% of the ESS patients died during hospitalisation versus 10,5%, 8,8%, and 6,1% of the hyperthyroid, hypothyroid, and euthyroid patients, respectively. Percentages of fatal outcomes in ESS type 1, 2, 3,

4, 5 and 6 were 20,1%, 23,8%, 100%, 28,5%, 0% and 16,7%, respectively. There was a significant relationship between mortality and the type 1 of ESS ($p < .01$) (table 38).

Patients who died showed lower values of FT3 than patients who survived to hospital discharge (figure 3).

A logistic regression analysis was performed to study the influence of several covariates on fatal outcome during hospitalization. The model included clinical (age, sex, Barthel index at admission, cognitive state, previously known thyroid dysfunction, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and cardiopathy) and analytical (serum levels of cholesterol, uric acid, total proteins, albumin, TSH, FT4 and FT3) data. This model showed that serum levels of FT3 and albumin, were independent predictors of mortality in our population (table 40). Serum levels of FT3 and albumin were significantly related in simple regression analysis ($r = .351$, $P < .001$) (figure 4).

Thyroid function tests at admission 1 month after discharge

One month after discharge both serum TSH [2,21 $\mu\text{U/ml}$ (1,80-2,62) vs 2,57 $\mu\text{U/ml}$ (2,07-3,08), $p < .05$], FT3 [3,34 pmol/l (3,22-3,45) vs 3,78 pmol/l (3,62-3,95), $p < .001$] concentrations increased significantly in the whole sample of elderly patients, whereas FT4 values remained unchanged [16,74 pmol/l (16,13-17,35) vs 16,54 pmol/l (15,79-17,29), $p > .05$] (table 44). FT4 levels did not change in men or women, FT3 rose both in men and women, whereas TSH increased significantly only in men.

Thyroid dysfunction at admission and 1 month after discharge

Most patients initially assessed showed ESS ($n = 130$, 85,52%), only 22 patients showed hyperthyroidism or hypothyroidism ($n = 22$, 14,48%). One month after discharge, there were 54 subjects (35,52%) with normal thyroid function and 78 (51,31%) with the ESS ($p < .001$) (table 45).

Spontaneous recovery of thyroid function tests

Of the 130 ESS patients, 52 (40%) normalized their thyroid function, 6 (4,61%) developed subclinical hypothyroidism and 1 (0,77%) patient developed overt hyperthyroidism (table 46). Of the 17 patients initially diagnosed subclinical hypothyroidism, 9 (52,94%) remained with subclinical hypothyroidism, 6 (35,29%) developed ESS, 2 (11,76%) normalized their thyroid function and only 1 patient (5,88%) developed overt hypothyroidism (table 47). Of the 5 hyperthyroid patients, 1 developed ESS and 4 remained with diagnosis of subclinical thyroid hyperfunction.

We compared patients who normalized their thyroid function (n=54) with those who did not (n=98), significantly higher Barthel index was found in the group of patients who normalized their thyroid dysfunction ($p<,01$).

Logistic regression analysis showed that serum levels of TSH at admission and levels albumin 1 month after discharge were significantly related to normalization of thyroid function 1 month after discharge. Patients with lower values of TSH (at admission) and more elevated albumin (1 month) had higher probability of normalizing their thyroid function 1 month after discharge.

Thyroid function tests at admission 3, 6 and 12 months after discharge

Increase in mean TSH concentrations over the months was observed, but no significant $p>,05$. FT4 levels did not change, except at 3 months after discharge, which decreased significantly ($p<,05$). FT3 concentrations increase over the months, but only significant at 3 months after discharge, $p<,01$.

Thyroid dysfunction at admission and 3, 6 and 12 months after discharge

48 patients with the following diagnoses at admission were analyzed: 37 (77,11%) patients with ESS (type 1), 9 (18,75%) with subclinical hypothyroidism, 1 (2,08%) with overt hyperthyroidism and 1 (2,08%) with subclinical hyperthyroidism. The ESS patients normalized their thyroid function at a higher rate (table 58).

Logistic regression analysis showed that serum levels of FT4 at 1 month after discharge was the only variable significantly related to normalization of thyroid function in the long term after discharge. Patients with FT4 (at 1 month) had higher probability of normalizing their thyroid function to follow up after discharge.

CONCLUSIONS

In conclusion, about three quarters of patients admitted to our geriatric unit exhibited thyroid dysfunction, mainly the ESS (low T3 syndrome). The total prevalence of thyroid dysfunction, after excluding ESS, was 14,4%. The commonest form of thyroid dysfunction was subclinical hypothyroidism (7,5%), followed by overt hyperthyroidism, overt hypothyroidism, and subclinical hyperthyroidism. Thyroid autoimmunity was uncommon and more frequently seen in hypothyroid patients. Thyroid dysfunction was associated with the age of patients and mortality. The reductions of FT3 values and of albumin, found in about two thirds of the patients, were powerful predictors for mortality during hospitalization in elderly patients. About 35% of aged patients hospitalized for acute illness spontaneously normalized their thyroid function test 1 month after discharge, mainly at the expense of ESS group. Serum TSH levels at admission seem to be the only variable negatively related to the short-term normalization of thyroid function whereas albumin levels after 1 month discharge was the only variable positively related it. About 40% patients with ESS at admission normalized their thyroid function test 3 months after discharge. The people who normalized the thyroid function long-term were younger. Serum FT4 levels after 1 month seem to be the only variable positively related to the long-term normalization of thyroid function.

ANEXOS

ANEXO I. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS Y DISEÑO

Identificación

Nombre y apellidos (iniciales):

Número de historia:

varón mujer

Número de paciente:

Sexo ☐ ☐

Edad (años):

Fecha de la extracción:

domicilio

residencia

Lugar residencia

☐☐

No Sí

Exploración Peso (kg)

TAS (mmHg)

Bocio ☐ ☐

Talla (cm)

TAD (mmHg)

grado bocio: OB, I, II, III

Índice de Barthel.....al ingreso:.....

al alta:.....

No

Sí

Escala de la Cruz Roja Mentalal ingreso:.....al alta:.....

Disfunción tiroidea conocida antes de realizar este estudio☐☐

En caso afirmativo: Diagnóstico:

Hipertiroidismo franco

☐

Hipertiroidismo subclínico

☐

Hipotiroidismo franco

☐

Hipotiroidismo subclínico

☐

Tiempo de evolución (años):

Tratamiento actual:

Negativa

Positiva

Autoinmunidad inicial del paciente: ☐☐

Datos del ingreso

Diagnóstico principal al alta:

Otras enfermedades

Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/>	Patología digestiva	<input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	Patología respiratoria	<input type="checkbox"/>
Hiperlipemia	<input type="checkbox"/>	Enfermedad psiquiátrica	<input type="checkbox"/>
Cardiopatía	<input type="checkbox"/>	IC/Angor/IAM	Enfermedad neurológica <input type="checkbox"/>
Arritmias	<input type="checkbox"/>	Osteoporosis	<input type="checkbox"/>
Enfermedad cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	AIT/ACV	Fumador <input type="checkbox"/>
Tumores malignos	<input type="checkbox"/>	Bebedor	<input type="checkbox"/>
Especificar:		Enfermedad vascular periférica	<input type="checkbox"/>
Enfermedades autoinmunes	<input type="checkbox"/>	- isquemia arterial/trombosis venosa	

Especificar:

Fármacos de uso crónico

(señalar el que proceda)

IECAs	<input type="checkbox"/>	Salicilatos	<input type="checkbox"/>
Ara II	<input type="checkbox"/>	Psicotropos	<input type="checkbox"/>
Antagonistas del calcio	<input type="checkbox"/>	Litio	<input type="checkbox"/>
Beta-bloqueantes	<input type="checkbox"/>	Estrógenos	<input type="checkbox"/>
Diuréticos	<input type="checkbox"/>	Andrógenos	<input type="checkbox"/>
Alfa-bloqueantes	<input type="checkbox"/>	Glucocorticoides	<input type="checkbox"/>
Amiodarona	<input type="checkbox"/>	Difenilhidantoína	<input type="checkbox"/>
Digitálicos	<input type="checkbox"/>	Fenobarbital	<input type="checkbox"/>
Anticoagulantes orales	<input type="checkbox"/>	Yoduro	<input type="checkbox"/>
Estatinas	<input type="checkbox"/>	Antiagregantes	<input type="checkbox"/>
Fibratos	<input type="checkbox"/>	Antidiabéticos orales	<input type="checkbox"/>
Insulina	<input type="checkbox"/>	Antitiroideos	<input type="checkbox"/>
Levotiroxina	<input type="checkbox"/>	Otros	<input type="checkbox"/>

Datos analíticos

	Valor	Unidades		Valor	Unidades
Glucosa			TSH		
Colesterol			T4 libre		
HDL-colesterol			T3 libre		
LDL-colesterol					
Triglicéridos			Anti-peroxidasa		
Creatinina			Anti-tiroglobulina		

Diagnóstico final*Función tiroidea*

- Normal ☐
- Hipertiroidismo franco ☐
- Hipertiroidismo subclínico ☐
- Hipotiroidismo franco ☐
- Hipotiroidismo subclínico ☐
- Síndrome eutiroideo enfermo ☐

Autoinmunidad

- Positiva ☐
- Negativa ☐

Exploraciones complementarias (sólo en los casos en que sean necesarias)

	Normal	bocio difuso	BM	nódulo tiroideo solitario
Ecografía tiroidea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Normal	bocio difuso	BM	nódulo tiroideo autónomo
Gammagrafía tiroidea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Normal	elevado
TSI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Normal	adenoma hipofisario	silla turca vacía	otras
Resonancia cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Diagnóstico etiológico

Hipertiroidismo

Enf. Graves
 Bocio multinodular hiperfuncionante
 Nódulo autónomo hiperfuncionante
 Tir. Subaguda
 Tir. Silente
 Tirotoxicosis yatrógena
 Tirotoxicosis facticia
 Tirotoxicosis inducida por yodo
 TSH-oma
 Etiología no filiada
 Otra etiología

Hipotiroidismo

Autoinmune
 Postquirúrgico
 Postradioyodo
 Postradioterapia
 Tiroiditis subaguda o silente
 Hipotiroidismo secundario
 Exceso de yodo
 Etiología no filiada
 Otra etiología

Si No

Entra en estudio longitudinal

☐
☐

Motivo

- Inicia tto ☐

- Exitus ☐

- Cambio de residencia ☐

- Otros ☐

Hoja de seguimiento

1^{er} mes tras el alta: fecha:

Tratamiento actual:

Datos analíticos

	Valor	Unidades		Valor	Unidades
Glucosa			TSH		
Colesterol			T4 libre		
HDL- colesterol			T3 libre		
LDL- colesterol					
Triglicéridos					
Creatinina					

3^{er} mes: fecha:**Tratamiento actual:****Abandono: sino****Motivo:****Datos analíticos**

	Valor	Unidades		Valor	Unidades
Glucosa			TSH		
Colesterol			T4 libre		
HDL- colesterol			T3 libre		
LDL- colesterol					
Triglicéridos					
Creatinina					

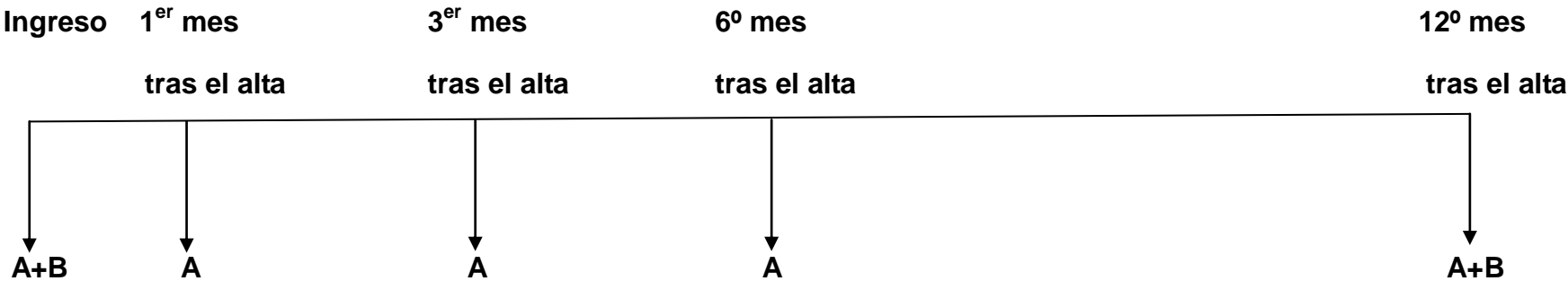
6º mes: fecha:**Tratamiento actual:****Abandono: sino****Motivo:****Datos analíticos**

	Valor	Unidades		Valor	Unidades
Glucosa			TSH		
Colesterol			T4 libre		
HDL- colesterol			T3 libre		
LDL- colesterol					
Triglicéridos					
Creatinina					

12º mes: fecha:**Tratamiento actual:****Abandono: sino****Motivo:****Datos analíticos**

	Valor	Unidades		Valor	Unidades
Glucosa			TSH		
Colesterol			T4 libre		
HDL-colesterol			T3 libre		
LDL-colesterol					
Triglicéridos			Anti-peroxidasa		
Creatinina			Anti-tiroglobulina		

DISEÑO



Analítica (A)= TSH, T4 libre y T3 libre; Analítica (B)=anti-TPO y anti TG

Posibilidades diagnósticas:

- α. Normofunción tiroidea.....no entra en el estudio longitudinal
- β. Disfunción tiroidea.....entra en el estudio longitudinal sólo si sigue sin tratamiento para la disfunción tiroidea. Una vez inicie tratamiento para la disfunción tiroidea el paciente saldrá del estudio longitudinal

1. hipotiroidismo franco
 - a. iniciar tratamiento hormonal sustitutivo: 25 µg/día L-T4 x 1 mes, con incrementos de 25 µg/día cada mes (sale del estudio)
2. hipotiroidismo subclínico
 - a. iniciar tratamiento hormonal sustitutivo: 25 µg/día L-T4 x 1 mes, con incrementos de 25 µg/día cada mes sólo si TSH >10 µU/ml, en ese momento saldría del estudio
3. hipertiroidismo franco
 - a. pedir ecografía tiroidea, gammagrafía tiroidea y TSI
 - b. iniciar tratamiento con antitiroideos en caso de enfermedad de Graves, bocio multinodular hiperfuncionante y adenoma tiroideo tóxico y remitir a Endocrinología
4. hipertiroidismo subclínico
 - a. pedir ecografía tiroidea, gammagrafía tiroidea y TSI
 - b. iniciar tratamiento con antitiroideos en caso de enfermedad de Graves, bocio multinodular hiperfuncionante y adenoma tiroideo tóxico en caso de TSH < 0,1 µU/ml, saliendo del estudio. Si la TSH se encuentra entre 0,1-0,4 µU/ml realizar seguimiento.
 - c. planterase tratamiento definitivo del hipertiroidismo según el caso (osteoporosis, arritmias, etc)
5. síndrome del enfermo eutiroides
 - a. observación clínica con repetición de estudio completo al mes del alta y en caso de persistencia ponerse en contacto con Endocrinología

ANEXO II. TESTS Y ESCALAS UTILIZADAS

ÍNDICE DE BARTHEL (ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA)

ALIMENTACIÓN	
10	<i>Independiente.</i> Capaz de utilizar cualquier instrumento necesario; come en un tiempo razonable; capaz de desmenuzar la comida, usar condimentos, extender la mantequilla, etc., por sí solo.
5	<i>Ayuda.</i> Para cortar, extender la mantequilla etc.
0	<i>Dependiente.</i> Necesita ser alimentado.
LAVADO	
5	<i>Independiente.</i> Se lava completo en ducha o baño. Entra y sale del baño sin una persona presente
0	<i>Dependiente.</i>
VESTIDO	
10	<i>Independiente.</i> Se viste, se desnuda y ajusta la ropa. Se ata los zapatos. Se pone braguero o corsé, si lo precisa
5	<i>Ayuda.</i> Necesita ayuda, pero al menos la mitad de las tareas las realiza en un tiempo razonable
0	<i>Dependiente</i>
ASEO PERSONAL	
10	<i>Independiente.</i> Se lava cara, manos y dientes. Se afeita y maneja el enchufe si usa máquina eléctrica
0	<i>Dependiente</i>
DEPOSICIÓN	
10	<i>Contiente.</i> No presenta episodios de incontinencia. Si necesita enemas o supositorios se arregla sólo
5	<i>Incontinencia ocasional.</i> Episodios ocasionales o necesita ayuda para usar enemas o supositorios
0	<i>Incontinente</i>

ÍNDICE DE BARTHEL (continuación) (ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA)

MICCIÓN	
10	<i>Continente.</i> No presenta episodios de incontinencia. Si necesita sonda o colector, atiende solo a su cuidado
5	<i>Incontinencia ocasional.</i> Episodios ocasionales. Necesita ayuda en el uso de sonda o colector
0	<i>Incontinente</i>
USO DEL RETRETE	
10	<i>Independiente.</i> Usa el retrete o cuña. Se sienta, se levanta solo o con barras. Se limpia y se pone la ropa solo
5	<i>Ayuda.</i> Necesita ayuda para mantener el equilibrio, limpiarse o ponerse y quitarse la ropa
0	<i>Dependiente</i>
TRASLADO SILLÓN-CAMA	
15	<i>Independiente.</i> No necesita ninguna ayuda. Si usa silla de ruedas lo hace independientemente
10	<i>Mínima ayuda.</i> Necesita una mínima ayuda o supervisión
5	<i>Gran ayuda.</i> Es capaz de sentarse, pero necesita mucha asistencia para el traslado
0	<i>Dependiente</i>
DEAMBULACIÓN	
15	<i>Independiente.</i> Camina al menos 50 m independiente o con ayudas (bastón, andador, etc)
10	<i>Ayuda.</i> Puede caminar al menos 50 m, pero necesita ayuda o supervisión
5	<i>Independiente silla de ruedas.</i> Propulsa su silla de ruedas al menos 50 m
0	<i>Dependiente</i>

ÍNDICE DE BARTHEL (continuación) (ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA)

ESCALERAS	
10	<i>Independiente.</i> Sube o baja escaleras sin supervisión, aunque use barandilla o instrumentos de apoyo
5	<i>Ayuda.</i> Necesita ayuda física o supervisión para subir o bajar escaleras
0	<i>Dependiente</i>
0-20: dependencia total; 20-40: dependencia severa o ayuda continua de una persona fuerte o entrenada; 40-60: dependencia moderada o ayuda frecuente de otra persona; 60-90: dependencia leve o ayuda ocasional de una persona, y > 90: habitualmente independiente en domicilio	

Evalúa las actividades básicas de la vida diaria, necesarias para la independencia y el autocuidado, su deterioro implica la necesidad de otra persona. Permite evaluar situaciones de ayuda intermedia. La versión original: Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: Barthel Index. Md State J 1965; 14:61-65.

ESCALA DE INCAPACIDAD FÍSICA DEL SERVICIO DE GERIATRÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE LA CRUZ ROJA DE MADRID**GRADOS DE INCAPACIDAD FÍSICA**

0	Se vale totalmente por sí mismo. Anda con normalidad.
1	Realiza suficientemente los actos de la vida diaria. Deambula con alguna dificultad. Continente total.
2	Tiene alguna dificultad en los actos diarios, por lo que, en ocasiones, necesita ayuda. Deambula con ayuda de bastón o similar. Contiente total o rara incontinencia.
3	Grave dificultad en bastantes actos de la vida diaria. Deambula difícilmente, ayudado al menos por una persona. Incontinente ocasional.
4	Necesita ayuda para casi todos los actos. Deambula ayudado con extrema dificultad (2 personas). Incontinencia habitual.
5	Inmovilizado en cama o sillón. Incontinencia total. Necesidad de cuidados continuos de enfermería.

Tomado de la versión de Salgado A, Guillén F, Ruipérez I. Demografía del envejecimiento. Valoración funcional. Manual de Geriatria. 3ª edición. Barcelona. Editorial Masson 2002; 3-15: 237-247

ESCALA DE INCAPACIDAD MENTAL DEL SERVICIO DE GERIATRÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE LA CRUZ ROJA DE MADRID

GRADOS DE INCAPACIDAD FÍSICA

0	Totalmente normal.
1	Ligeros trastornos de desorientación en el tiempo. Mantiene correctamente una conversación.
2	Desorientación en el tiempo. La conversación es posible, pero no perfecta. Conoce bien a las personas, aunque a veces olvide alguna cosa. Trastornos de carácter. Incontinencia ocasional.
3	Desorientación. Imposible mantener una conversación lógica, confunde las personas. Claros trastornos del humor. Frecuente incontinencia.
4	Desorientación. Claras alteraciones mentales. Incontinencia habitual o total.
5	Demencia muy evidente, con desconocimiento de las personas, etc. Vida vegetativa con o sin agresividad. Incontinencia total.

Tomado de la versión de Salgado A, Guillén F, Ruipérez I. Demografía del envejecimiento. Valoración mental. Manual de Geriatria. 3ª edición. Barcelona. Editorial Masson 2002: 3-15 : 247-256

ANEXO III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Cambios fisiológicos del tiroides relacionados con el envejecimiento (Chiovato et al, 1997).....	26
Tabla 2: Etiología del hipotiroidismo	30
Tabla 3: Recomendaciones para realizar el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo en ancianos.....	36
Tabla 4: Etiología del hipotiroidismo subclínico	39
Tabla 5: Estadios del SEE.....	54
Tabla 6: Posibilidades diagnósticas finales	94
Tabla 7: Posibilidades diagnósticas del SEE	95
Tabla 8: Tipos de SEE	96
Tabla 9: Características de la muestra. Comparación por GÉNERO	106
Tabla 10: Tratamiento crónico (N=450). Comparación por GÉNERO	107
Tabla 11: Enfermedades crónicas. FRCV (N=450). Comparación por GÉNERO ..	108
Tabla 12: Enfermedades crónicas cardiovasculares (N=450). Comparación por GÉNERO	109
Tabla 13: Diagnóstico al alta (N=450). Comparación por GÉNERO.....	110
Tabla 14: Características analíticas de riesgo cardiovascular (N=450). Comparación por GÉNERO	113
Tabla 15: Características analíticas básicas (N=450). Comparación por GÉNERO	114
Tabla 16: Características analíticas tiroideas (N=450). Comparación por GÉNERO	115
Tabla 17: Disfunción tiroidea previamente conocida (N=450). Comparación por GÉNERO	117
Tabla 18: Disfunción tiroidea diagnosticada durante el ingreso (N=450). Comparación por GÉNERO	119
Tabla 19: Síndrome eutiroideo enfermo durante el ingreso (N=450). Comparación por GÉNERO	121
Tabla 20: Disfunción tiroidea TOTAL (N=450). Comparación por GÉNERO	123

Tabla 21: Disfunción tiroidea y autoinmunidad tiroidea (N=431)	125
Tabla 22: Etiología del hipotiroidismo (N=450). Comparación por GÉNERO	126
Tabla 23: Etiología del hipertiroidismo (N=450). Comparación por GÉNERO.....	127
Tabla 24: Análisis de las características ANALÍTICAS, en función de la presencia o no de disfunción tiroidea durante el ingreso.....	129
Tabla 25: Análisis de las características ANALÍTICAS, en función de la presencia o no de hipotiroidismo subclínico durante el ingreso.....	132
Tabla 26: Análisis de las características ANALÍTICAS, en función de la presencia o no de SEE durante el ingreso	133
Tabla 27: Análisis de las características ANALÍTICAS, en función de la presencia o no de SEE tipo 1 durante el ingreso	134
Tabla 28: Comorbilidad de la disfunción tiroidea (FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDADES CARDIO/CEREBROVASCULARES) (N=450).....	135
Tabla 29: Comorbilidad de la disfunción tiroidea. OTRAS PATOLOGÍAS (N=450)	136
Tabla 30: Comorbilidad de la disfunción tiroidea. FÁRMACOS DE USO COMÚN EN ANCIANOS (N=450)	137
Tabla 31: Comorbilidad de la disfunción tiroidea excluyendo el SEE (N=450). Datos estadísticamente significativos	139
Tabla 32: Comorbilidad del hipotiroidismo (N=450). Datos estadísticamente significativos	140
Tabla 33: Comorbilidad del hipertiroidismo (N=450). Datos estadísticamente significativos	142
Tabla 34: Comorbilidad del SEE (N=450). Datos estadísticamente significativos	144
Tabla 35: Valoración funcional-mental-social de la disfunción tiroidea	147
Tabla 36: Modelo de regresión logística múltiple para LA DISFUNCION TIROIDEA DURANTE EL INGRESO	149
Tabla 37: Mortalidad intrahospitalaria en la disfunción tiroidea	151
Tabla 38: Mortalidad intrahospitalaria en el SEE	152
Tabla 39: Mortalidad intrahospitalaria y valores de las hormonas tiroideas	154

Tabla 40: Modelo de regresión logística múltiple para MORTALIDAD.....	157
Tabla 41: Características clínicas (N=152). Comparación por GÉNERO	160
Tabla 42: Características clínicas (N=152). Comparación por GÉNERO	161
Tabla 43: Características analíticas (N=152). Comparación por GÉNERO	163
Tabla 44: Determinaciones de hormonas tiroideas al ingreso y al mes del alta hospitalaria (N=152)	166
Tabla 45: Distribución de la disfunción tiroidea al ingreso y al mes del alta hospitalaria (N=152)	171
Tabla 46: Evolución del SEE al mes del alta hospitalaria (N=130).....	172
Tabla 47: Evolución del HIPOTIROIDISMO al mes del alta hospitalaria (N=17) ...	173
Tabla 48: Evolución del HIPERTIROIDISMO al mes del alta hospitalaria (N=5) ...	174
Tabla 49: Características CLÍNICAS, según la normalización o persistencia de la disfunción tiroidea al mes	176
Tabla 50: Características ANALÍTICAS, según la normalización o persistencia de la disfunción tiroidea al mes	178
Tabla 51: Modelo de regresión logística múltiple para la NORMALIZACIÓN AL MES	183
Tabla 52: Comparación de la TSH al ingreso con la TSH a los 3, 6 y 12 meses del alta hospitalaria (N=48)	185
Tabla 53: Comparación de la T4 libre al ingreso con la T4 libre a los 3, 6 y 12 meses del alta hospitalaria (N=48)	187
Tabla 54: Comparación de la T3 libre al ingreso con la T3 libre a los 3, 6 y 12 meses del alta hospitalaria (N=48)	189
Tabla 55: Análisis de los parámetros analíticos al ingreso y a los 3 meses del alta hospitalaria (N=48)	191
Tabla 56: Análisis de los parámetros analíticos al ingreso y a los 6 meses del alta hospitalaria (N=48)	192
Tabla 57: Análisis de los parámetros analíticos al ingreso y a los 12 meses del alta hospitalaria (N=48)	193
Tabla 58: Distribución de la disfunción tiroidea al ingreso, a los 3, 6 y 12 meses del alta hospitalaria (N=48).....	195

Tabla 59: Características CLÍNICAS, según la normalización o persistencia de la disfunción tiroidea a los 3, 6 ó 12 meses (N=48).....	200
Tabla 60: Características ANALÍTICAS, según la normalización o persistencia de la disfunción tiroidea a los 3, 6 ó 12 meses	202
Tabla 61: Modelo de regresión logística múltiple para la NORMALIZACIÓN A LARGO PLAZO.....	203

ANEXO IV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Relación entre la edad y presentar o no disfunción tiroidea.....	130
Figura 2: Correlación entre la edad y las concentraciones de T3 libre.	131
Figura 3: Relación de los valores de T3 libre en función del fallecimiento o no durante el ingreso.	155
Figura 4: Correlación entre las concentraciones de albúmina y los valores de T3 al ingreso hospitalario.	158
Figura 5: Relación entre los valores de TSH al ingreso y al mes del alta hospitalaria.....	167
Figura 6: Relación entre los valores de T4 libre al ingreso y al mes del alta hospitalaria.....	167
Figura 7: Relación entre los valores de T3 libre al ingreso y al mes del alta hospitalaria.....	168
Figura 8: Comparación de los valores de T3 libre al ingreso en la UGA de la muestra seguida al mes en función del género..	168
Figura 9: Comparación de los valores de T3 libre al mes del alta en función del género.....	169
Figura 10: Comparación de los valores de T4 libre al mes del alta en función del género.....	169
Figura 11: Comparación entre los valores de proteínas de los pacientes con normofunción y con disfunción tiroidea al mes.....	180
Figura 12: Comparación entre los valores de albúmina de los pacientes con normofunción y con disfunción tiroidea al mes.....	181
Figura 13: Comparación de las concentraciones de TSH al ingreso con respecto a la normalización o persistencia de disfunción al mes del alta.....	183
Figura 14: Comparación de las concentraciones de TSH al ingreso, 3, 6 y 12 meses tras el alta.....	186
Figura 15: Comparación de las concentraciones de T4 libre al ingreso, 3, 6 y 12 meses tras el alta.....	188
Figura 16: Comparación de las concentraciones de T3 libre al ingreso con la T3 libre a los 3, 6 y 12 meses.	190

Figura 17: Comparación de las concentraciones de TSH en el hipotiroidismo subclínico a lo largo de los meses.....198

Figura 18: Comparación entre los valores de T4 libre al mes y la normalización a largo plazo.....204

